

Aus der Medizinischen Klinik I, Klinikum Großhadern,
der Universität München
Direktor: Professor Dr. G. Riecker

Untersuchungen zur
Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie
KORONARER MIKROZIRKULATIONSSTÖRUNGEN
("small vessel disease")

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hendrikus Seyer
aus

Bad Brückenau/Rhön

Jahr

~~1984~~

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik I, Klinikum Großhadern,
der Universität München

Direktor: Professor Dr. G. Riecker

Untersuchungen zur
Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie
KORONARER MIKROZIRKULATIONSTÖRUNGEN
("small vessel disease")

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hendrikus Seyer

aus

Bad Brückenau/Rhön

Jahr

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. B. E. Strauer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Riecker

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Februar 1985

Meiner Mutter gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I	Einleitung	Seite
	1. Definition des Begriffes "small vessel disease"	1
	2. Fragestellungen	7
	3. Ziele	9
II	Methodik	
	1. Untersuchungsprogramm	11
	2.1. Messung der koronaren Durchblutung	14
	2.2. Messung der koronaren Durchblutung mit Argon	16
	3. Begriff der Koronarreserve	18
III	Ergebnisse	
	1. Mikroangiopathie bei Sklerodermie	21
	2. Beteiligung der Gefäße bei Dermatomyositis	34
	3. Koronare Makro- und Mikroangiopathie bei M. Bechterew	37
	4. Mikroangiopathie bei V. a. entzündliche Veränderungen der kleinen Gefäße/Vaskulitis	40
	5. Mikroangiopathien ohne den Nachweis entzündlicher Parameter	59
	6. Colitis ulcerosa	67
	7. Sarkoidose	70
	8. Takayasu's disease	72
	9. Eingeschränkte Koronarreserve bei familiärer Hämochromatose	75

10.	Mikroangiopathien bei Koronaranomalien	79
11.	Mikroangiopathie bei Paraproteinämien	85
IV Diskussion		
1.	Frage nach der Existenz einer koronaren "small vessel disease"	97
2.	Frage nach Häufigkeit und Ursachen des Auftretens von "small vessel disease"	101
3.	Frage nach Therapie und Prognose der "small vessel disease"	103
V	Zusammenfassung	105
VI	Literatur	107

I EINLEITUNG

1. D e f i n i t i o n des Begriffes "s m a l l v e s s e l d i s e a s e"

"Small vessel disease", eine "Erkrankung der kleinen Gefäße", ist eine Bezeichnung, die sich auf Arteriolen bzw. Endstromgefäße bezieht, die die Mikrozirkulation des Blutkreislaufes aufrechterhalten und dem Stoffwechsel räumlich und funktionell am nächsten liegen. Dabei ist der Ausdruck "Mikrozirkulationsstörung" der einfachen Übersetzung des englischen Begriffes vorzuziehen, da "Mikrozirkulationsstörung" allgemeingültiger die verschiedenen Störungsformen umfaßt, die sich in Bezug auf die "kleinen Gefäße" ergeben können: ausgehend von der M o r p h o l o g i e sind zwei Strukturen zu trennen, an denen Störungen vorliegen können,

1. das Gefäß selber,
2. das durch das Gefäß strömende Blut.

Durch Veränderungen an der Gefäßwand kann es zu einer Einschränkung des Gefäßdurchmessers oder/und zu einer Beschränkung der Dilatationsfähigkeit des Gefäßes kommen; das Blut als Sauerstoffträger kann aufgrund veränderter Zusammensetzung seiner Bestandteile eine

veränderte O_2 - Diffusions- und Transportfähigkeit zeigen oder bei erhöhter Viskosität seine Durchflußgeschwindigkeit ändern. Daraus ergeben sich also mögliche vaskuläre, metabolische und rheologische Ursachen für Mikrozirkulationsstörungen.

In der vorliegenden Arbeit werden die Verhältnisse an den Endstromgefäßen des Herzens untersucht. Das Herz ist bereits in Ruhe das Organ mit der größten Sauerstoff - Extraktion (32) bzw. dem größten Sauerstoffbedarf und reagiert auf Schwankungen der Sauerstoff - Zufuhr außerordentlich empfindlich - der myokardiale O_2 - Gehalt reicht bei kompletter Unterbrechung der Zufuhr nur für wenige Systolen (39).

Koronare Mikrozirkulationsstörungen lassen sich bei einer erstaunlich großen Anzahl verschiedener internistischer Grunderkrankungen finden (37, 40). Häufig vertreten sind Erkrankungen mit entzündlichen Veränderungen der kleinen Gefäße - Vaskulitiden, die wiederum bei einer Vielzahl internistischer Erkrankungen auftreten (s. Tabelle 1; Lit. 15, 18, 19, 23, 54).

Tab. 1: Auftreten von Vaskulitiden bei verschiedenen internistischen Krankheitsbildern (Christian C.L., Sergeant J.S.: Vasculitis syndromes: Clinical and experimental models, Am J Med. 61: 385, 1976) Auszug

Gewöhnlich immer mit einer Vaskulitis verbunden:

Arteriitis der A. temporalis
Wegener'sche Granulomatose
Takayasu's disease
Purpura Schönlein-Henoch
Polyarteriitis nodosa

Gelegentlich mit einer Vaskulitis verbunden:

Rheumatische Arthritis
Lupus erythematosus
Dermatomyositis
Rheumatisches Fieber
Paraproteinämien
Hepatitis B
Akute respiratorische Infektionen
Poststreptokokken-Glomerulonephritis

Hier taucht auch die Bezeichnung "small vessel

vasculitis" auf (24). Einteilungen auf dem Boden histopathologischer Unterschiede führten zu einer Anzahl von Krankheitsbezeichnungen mit ähnlichem vaskulitischen Erscheinungsbild, so daß vorgeschlagen wurde, diese Einteilungen nur noch mit historischem Interesse zu verwenden und alle verschiedenen Vaskulitiden unter dem Begriff der "Nekrotisierenden Vaskulitis" zusammenzufassen (11, 27).

Während auch hypertensive Mikrozirkulationsstörungen (41) ebenso wie diabetische vaskulär bedingt sind (39), ergeben sich die Störungen bei Paraproteinämien auf Grund der veränderten Zusammensetzung des Blutes und einer damit verbundenen erhöhten Viskosität (37), also rheologisch bedingt. Dies trifft in ähnlicher Weise für die Hämochromatose zu.

Hyperlipoproteinämien dagegen sind z. B. für Veränderungen in der Sauerstoffdiffusions- bzw. Transportfähigkeit des Blutes verantwortlich, es handelt sich dabei in erster Linie um metabolische Störungen (36).

So können, wie gezeigt wurde, eine Vielzahl von Störfaktoren für eine insuffiziente mikrokoronare Blutversorgung in Frage kommen.

Wie kann nun die mikrokoronare Durchblutung gemessen bzw. beurteilt werden?

Die Untersuchung der Koronargefäße geschieht letztendlich über die angiographische Darstellung mit Kontrastmittel. Veränderungen an den Koronargefäßen werden indirekt sichtbar gemacht und können in ihrer hämodynamischen Wirksamkeit eingeschätzt werden (14, 39). Die für die Versorgung des Endokards jedoch entscheidenden kleinen transmuralen Gefäße und Endstrombahnen (Durchmesser weniger als 200 Mikrometer) sind angiographisch nicht mehr beurteilbar (39), so daß vaskuläre Veränderungen auf dieser Ebene nicht diagnostiziert und therapiert werden können, solange keine adäquate Untersuchungsmethode zur Verfügung steht.

Die künstliche Aufsättigung des Blutes mit Fremdgas (Xenon, Krypton, Argon) macht eine Messung der koronaren Durchblutung und eine Berechnung des Gefäßwiderstandes möglich und versetzt damit in die Lage, Aussagen über die mikrokoronare Zirkulation und die Reagibilität der kleinen Gefäße zu machen (6, 40).

Patienten, bei denen aufgrund pathologischer Befunde bei Durchblutungsmessungen mit Fremdgas bei normalem Koronarangiogramm, jedoch Angina pectoris und pathologischen Veränderungen im Belastungs - EKG, eine Insuffizienz der mikrokoronaren Gefäße nachgewiesen wird, fallen unter die Diagnose "small vessel disease".

Dies hat klinische Relevanz:

Etwa 30% aller Patienten, die in der I. Medizinischen Klinik im Klinikum Großhadern München zwischen 1976 und 1982 wegen einer typischen oder atypischen Angina pectoris und Koronarinsuffizienz angiographiert wurden, wiesen ein normales Koronarangiogramm auf. Werden die Patienten mit atypischer AP ausgeklammert, bleiben noch etwa 10% an Patienten übrig, die

- a) eine typische Angina pectoris-Symptomatik und eine Koronarinsuffizienz (ST-Streckensenkung unter Belastung) aufwiesen,
- b) jedoch in der Koronarangiographie keinen pathologischen Befund zeigten, der die Beschwerdesymptomatik erklärt hätte.

Ohne den angiographischen Nachweis von Stenosen bestand bei diesen Patienten also keine Koronare Herzerkrankung im üblichen Sinne (34). Damit wäre die "normale" kardiologische Diagnostik hier am Ende.

2. Fragestellung

1. Frage nach der Existenz einer koronaren "small vessel disease"

- a) Welche Hinweise deuten auf das Vorliegen von Veränderungen an den koronaren Mikrogefäßen?
- b) Wie lassen sich Mikrozirkulationsstörungen nachweisen?
- c) Sind koronare Mikrozirkulationsstörungen in der Lage, zu ähnlichen und schweren Krankheitsfolgen zu führen, wie Veränderungen im Sinne der "Koronaren Herzerkrankung"?

2. Frage nach Häufigkeit und Ursache des Auftretens von "small vessel disease"

- a) Wie häufig ist "small vessel disease" überhaupt?
- b) Als häufigste Ursache der KHK wird die Atherosklerose angegeben (12). Gibt es eine ähnlich ursächliche Genese für das Auftreten der "small vessel disease"?

3. Frage nach Therapie und Prognose
der "small vessel disease"

a) Gibt es "eine" Therapie der "small vessel
disease"?

b) Welchen Stellenwert hat die Diagnose "small vessel
disease" hinsichtlich der Prognose einer
internistischen Grunderkrankung?

3. Z i e l e

In der hier vorliegenden Studie sollen verschiedene Krankheitsbilder vorgestellt werden, bei denen eine eingeschränkte Mikrozirkulation gefunden wurde.

Auf dem Boden verschiedener Mechanismen ist diesen Erkrankungen gemeinsam, daß die Funktion der koronaren Mikrogefäße zur Versorgung des Myokards mit Sauerstoff eingeschränkt ist, obwohl keine "KHK" (Koronare Herzkrankheit) im üblichen Sinne vorliegt. Bei den hier vorgestellten internistischen Grunderkrankungen sind zwei Komponenten grundsätzlich an der Funktions-einschränkung beteiligt:

- a) eine vaskuläre: Einschränkung der koronaren Mikrozirkulation durch Mitbeteiligung der kleinen koronaren Gefäße an entzündlichen und nicht entzündlichen Grundprozessen (Vaskulitiden, Kollagenosen, Anomalien)
- b) eine rheologische: Beeinflussung der koronaren Mikrodurchblutung durch veränderte Fließeigenschaften (erhöhte Viskosität) des Blutes (Paraproteinämien, Hämochromatose)

Es soll beispielhaft gezeigt werden, daß unter "small vessel disease" eine funktionelle Insuffizienz der koronaren Mikrogefäße auf dem Boden verschiedener pathophysiologischer Mechanismen zu

verstehen ist. Es handelt sich dabei n i c h t um eine eigenständige Krankheitseinheit, sondern um eine Erscheinung im Rahmen verschiedener internistischer Krankheitsbilder, die jedoch in ihren Folgen einen erheblichen eigenen Krankheitswert mit ungünstiger Beeinflussung der Gesamtprognose darstellen kann.

Weiterhin soll gezeigt werden, daß die kardiologische Diagnostik mit Durchführung der Koronarangiographie nicht abgeschlossen ist, wenn keine Stenosierung der Koronargefäße im üblichen Sinne der "KHK" nachgewiesen werden kann.

Es ist darüber hinaus zu überlegen, ob nicht der Begriff der "KHK" auf Veränderungen der koronaren Mikrogefäße auszudehnen ist, da diese durch geeignete Methoden beurteilbar geworden sind, und sich an ihnen Veränderungen von erheblichem Krankheitswert nachweisen lassen.

II M e t h o d i k

1. Untersuchungsprogramm

Die Patienten werden zunächst einer kardiologischen Basisuntersuchung mit Anamnese, EKG, Röntgen - Thorax, Ergometrie und evtl. Ultraschallkardiographie (UKG) unterzogen:

A n a m n e s e: Beschwerdeschilderung typisch oder atypisch für Angina pectoris (AP); Nitropositivität?

E K G: Pathologischer Lagetyp, Überleitungsstörungen, Rhythmusstörungen, Hinweise auf Innenschichtischämie oder transmuralen Infarkt?

E r g o m e t r i e: ST - Streckensenkungen unter Belastung bzw. Auslösen von AP als Ausdruck einer Koronarinsuffizienz?

R ö n t g e n - T h o r a x: Herzgröße, Lungenstauung?

U K G: Hinweise für Papillarmuskeldysfunktion, Hypertrophie, Herzinsuffizienz?

Laboruntersuchungen und histologische Proben aus Haut und Beckenkamm sind hilfreich für den Nachweis einer Vaskulitis.

L a b o r: BKS, CRP, α_2 -Makroglobulin, Haptoglobin, ASL, Immunglobuline, Angigene, Antikörper.

B i o p s i e: entzündliche Infiltrate, zirkulierende Immunkomplexe?

Weitere Laboruntersuchungen dienen zur Erfassung von Viskositätserhöhungen (33, 52) des Blutes (z. B. bei Paraproteinämien).

Schließlich folgt die A n g i o g r a p h i e zur Erfassung der Hämodynamik und die s e l e k t i v e k o r o n a r e A n g i o g r a p h i e mit visueller Beurteilung eventueller Stenosen nach Stenose - Grad und hämodynamischer Wirksamkeit (10, 30, 34, 35, 38).

H ä m o d y n a m i k: Pumpfunktion, Kontraktilität

K o r o n a r e A n g i o g r a p h i e: Einteilung nach Schweregraden (modifiziert nach 38)

0 kein Nachweis von Stenosen

I minimale Stenosierungen: Gefäßlumen auf weniger als 50% eingeengt

- II partielle Stenosierungen: Gefäßlumen um 75%
eingengt; Kontinuität der Gefäße jedoch noch gut
sichtbar gewährleistet
- III subtotale Stenosierungen: Gefäßlumen über 75%
eingengt; Kontinuität der Gefäße noch vorhanden,
jedoch in der Regel fadenförmig eingengt
- IV totale Stenosierung

Zur Bestimmung der Durchblutung der angiographisch nicht beurteilbaren koronaren Gefäße (Durchmesser kleiner als 200 Mikrometer) folgt jetzt die Sondierung des Sinus coronarius und die Aufsättigung des Blutes mit dem Edelgas Argon. Der Weg zur koronaren Durchblutungsmessung und die Eigenheiten der Argon - Meßmethode sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

2.1. Messung der koronaren Durchblutung

Bereits 1945 veröffentlichten KETY und SCHMIDT eine Arbeit über Versuche zur cerebralen Durchblutungsmessung mit Stickoxydul (21), die 1949 von BING auf die Messung der Myokarddurchblutung übertragen wurde (4). Ein Proband mußte dabei über mindestens 10 Minuten eine Mischung aus Atemluft und Stickoxydul einatmen. Nach der Äquilibrationzeit wurden der arterielle und der koronare N_2O -Gehalt gemessen, und unter Kenntnis des Verteilungskoeffizienten zwischen Blut und Organ konnte mit Hilfe folgender Formel auf die myokardiale Durchblutung geschlossen werden:

$$\text{Flußrate} = \frac{100 \times V_u \times K}{(A - V) \times dt}$$

V_u = Venöser N_2O Gehalt nach Äquilibration, K = Verteilungskoeffizient zwischen Blut und Myokard, A = Arterieller N_2O Gehalt

Bei höheren Durchblutungswerten ergeben sich unter Verwendung von N_2O jedoch erhebliche Meßungenauigkeiten, so daß diese Methode letztlich nicht genügend geeignet ist.

Als weitere Meßmethoden zur Durchblutungsmessung sind A u s w a s c h v e r f a h r e n mit den Edelgasen Krypton 85 und Xenon 133 (9, 29) bekannt, wobei nach einer selektiven Bolusinjektion in eine Koronararterie und Diffusion der radioaktiven Substanz ins Myokard die Auswaschgeschwindigkeit durch das nachströmende, nicht markierte Blut gemessen und mit der Durchblutung des Organs in ein Verhältnis gesetzt werden kann. Genügend exakte Meßergebnisse wurden auf Grund starker Affinität des Xenons zu Fettgewebe nicht erreicht, auch war der finanzielle Aufwand zu hoch (1, 29).

Im T h e r m o d i l u t i o n s v e r f a h r e n l i e -
Ben sich zwar kurzzeitige Änderungen in der Durchblutungsgeschwindigkeit erfassen, jedoch war diese Methode bei Vorliegen über- oder unterperfundierter Areale (wie z. B. bei "KHK") nicht mehr genügend aussagekräftig, weil bei ihr lediglich ein Durchblutungs g e s a m t w e r t bestimmt wird (16, 17).

Seit der Arbeit von BRETSCHNEIDER 1966 über die gaschromatische Trennung und Analyse von A r g o n (6) hat sich zunehmend die Durchblutungsmessung mit Argon bewährt, die auch bei hohen Durchflüssen eine große Meßgenauigkeit aufweist, finanziell wesentlich günstiger als andere Meßmethoden liegt und vernachlässigbar geringe Nebenwirkungen zeigt (6, 7, 22, 28, 32, 50).

2.2. Die Messung der koronaren Durchblutung mit Argon

1966 wurde von BRETSCHNEIDER et al. eine Arbeit über die gaschromatische Trennung und Analyse von Argon vorgestellt, die als Basis für eine neue Fremdgasmethode zur Durchblutungsmessung von Organen dienen sollte (6).

BRETSCHNEIDER hatte zunächst narkotisierte Hunde ein Gemisch von 75% Argon und 25% Sauerstoff einatmen lassen und dabei eine Äquilibrierungszeit zwischen Blut und Organen mit einem hohen Verteilungskoeffizienten und einer dadurch bedingten kleinen Fehlerbreite im Vergleich zu anderen Fremdgasen festgestellt. Er wies eine vom Herz - Zeit - Volumen unabhängige arterielle Aufsättigung mit Argon nach. Die Schwierigkeit der Analyse von Argon im Blut wurde gaschromatisch unter hoher Kühlung zur Differenzierung von Sauerstoff gelöst, wobei eine Fehlerbreite der reinen gaschromatischen Trennung um 0,5 - 1% beschrieben wurde.

Es wurden arterielle und koronarvenöse Blutproben entnommen, und nach der Analyse des Gehaltes an Argon konnte über die bereits beschriebene Formel (s. S. 14) auf die myokardiale Durchblutung rückgeschlossen werden. Dabei zeigte sich, daß auch bei hohen Durchblutungswerten genaue Meßergebnisse

erreicht werden. Wache Versuchspersonen konnten keine Wirkung bemerken. Die abzunehmende Blutmenge beträgt etwa 60 ml. Die Gesamtzeit der Messung beläuft sich auf etwa 25 min., für die anschließende Analyse werden noch einmal 3 Std. benötigt. Die Kosten - Nutzen - Relation zeigt sich günstig. Damit stellte sich die Argon Fremdgasmethode als Meßmethode der Wahl zur koronaren Durchblutungsmessung heraus (36).

Die koronare Durchblutung (V_{cor}), die im wesentlichen bestimmt wird durch den Perfusionsdruck, den Gefäßwiderstand und die Viskosität des Blutes (38), wird durch den Begriff der "K o r o n a r r e s e r v e" am besten und vergleichbarsten charakterisiert.

3. Begriff der Koronarreserve

Bei den Patienten dieser Studie wurde die Argon - Fremdgasmethode zur Bestimmung der myokardialen Durchblutung (V_{cor}) verwendet. Diese beträgt beim Gesunden in Ruhe ($V_{cor_{AB}} = V_{cor}$ unter Ausgangsbedingungen) ca. 80 - 100 ml pro min pro 100 g Gewebe (31) und hängt unter anderem vom Perfusionsdruck in den Koronararterien ab. Dieser berechnet sich aus der Differenz zwischen mittlerem diastolischen Aortendruck (P_{diast}) und mittlerem diastolischen Druck im linken Ventrikel (P_{LVED}) (38).

Der Widerstand im Gefäß (R_{cor}) wird nach der Formel

$$R_{cor} = \frac{P_{diast} - P_{LVED}}{V_{cor}} \quad \text{mm Hg/ml} \times 100 \text{ g} \times \text{min}$$

ermittelt, ersatzweise und annäherungsweise nach der Formel

$$R_{cor} = \frac{P_{art}}{V_{cor}} = \frac{P_{syst}}{V_{cor}}, \quad \text{wobei } P_{syst} \text{ dem mittleren systolischen Aortendruck entspricht.}$$

An Schlittenhunden wurde nachgewiesen, daß die Koronararterien bei körperlicher Belastung dilatieren

(52). Diese Autoregulation wird durch CO_2 - und O_2 -Gehalt des Blutes sowie Adenosin und Acetylcholin erreicht (2). Bei maximaler Dilatation sinkt der Gefäßwiderstand ($R_{\text{cor MD}} = R_{\text{cor}}$ bei maximaler Dilatation), wobei die koronare Durchblutung ($V_{\text{cor MD}}$) entsprechend ansteigt.

Bei unseren Patienten wurde zunächst die koronare Durchblutung in Ruhe gemessen ($V_{\text{cor AB}}$). Dann wurde zur Dilatation der Gefäße Dipyridamol (Persantin^R) i.v. in der Dosierung 0,5 mg/kg Körpergewicht gegeben. Beim Gesunden löst dies eine Luxusperfusion des Gewebes aus: der Gefäßwiderstand (R_{cor}) fällt ab, die Durchblutungsrate ($V_{\text{cor}}/100 \text{ g} \times \text{min}$) steigt, die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz fällt jedoch stark ab (avDO_2), da die O_2 -Abschöpfung beim Mehrangebot von O_2 -Trägern, aber gleichbleibender Arbeitsbelastung geringer sein kann (dies entspricht einer Luxusperfusion).

Höhere Dosierungen als die angegebene zeigten keinen besseren Effekt. Die Nebenwirkungen waren vernachlässigbar gering.

Die errechneten Gefäßwiderstände ($R_{\text{cor AB}}$ und $R_{\text{cor MD}}$) wurden zueinander in Beziehung gesetzt, und der Quotient der beiden Werte als Koronarreserve (KR) bezeichnet (7, 22, 32, 50),

Dabei ist die Koronarreserve definitionsgemäß auch dann eingeschränkt, wenn bereits unter Ausgangsbedingungen

ein erniedrigter Koronarwiderstand vorliegt (44).

Die Koronarreserve nun ist ein Maß für die Fähigkeit des koronaren Gefäßsystems, entsprechend dem Bedarf, den Gefäßwiderstand über eine Dilatation zu senken und damit den koronaren Durchfluß zu erhöhen. Die Herabsetzung der Koronarreserve (Normalwert etwa 4 - 5) zeigt eine Insuffizienz des Gefäßsystems zur Anpassung an verschiedene Bedarfssituationen.

Normalwerte (38):

Koronardurchblutung:

Normal 80 - 100 ml/min x 100 g Gewebe (AB)

350 - 400 ml/min x 100 g Gewebe (MD)

Koronarwiderstand:

Normal 0,98 mmHg/ml x min x 100 g Gewebe (AB)

0,19 mmHg/ml x min x 100 g Gewebe (MD)

avDO₂ (arterio - koronarvenöse O₂ - Differenz):

10 - 12 Vol% (AB)

2 - 4 Vol% (MD) = Luxusperfusion

Berechnung der Koronarreserve:

$$KR = \frac{R_{\text{cor}} (AB)}{R_{\text{cor}} (MD)}$$

III ERGEBNISSE

1. Mikroangiopathie bei Sklerodermie

Bei sieben Patienten wurde im Alter zwischen 27 und 47 Jahren eine progressive Sklerodermie diagnostiziert.

Nach einer unterschiedlichen Anzahl von Jahren im Anschluß an die ersten Krankheitserscheinungen kam es zu kardialen Beschwerden, die zur Herzkatheterdiagnostik führten. In einem Fall lagen zwischen beiden Ereignissen sogar 26 Jahre.

Tab. 2: 7 Patienten mit Sklerodermie; zeitliche Distanz zwischen ersten Symptomen der Sklerodermie und kardialen Beschwerden.

Patient	Geschlecht	Erste Symptome (Alter)	Diagnose- stellung Sklerodermie	Herz- katheter
	m männlich w weiblich			
B. R.	m	1974 (43 J.)	1975	1975

Tab. 2 Fortsetzung

Patient	Geschlecht	Erste Symptome (Alter)	Diagnose- stellung Sklerodermie	Herz- katheter
	m männlich w weiblich			
D. S.	w	1953 (34 J.)	1953	1979
H. K.	w	1971 (40 J.)	1975	1975
H. A.	w	1971 (30 J.)	1973	1973
K. R.	m	1974 (47 J.)	1974	1975
R. M.	w	1970 (31 J.)	1976	1977
B. W.	m	1979 (27 J.)	1979	1979

Symptomatik:

A l l g e m e i n: bei den Patienten ließ sich folgende, der Grunderkrankung zuzuordnende Symptome nachweisen: Sechs Patienten wiesen ein Raynaud - Syndrom auf, bei drei Patienten zeigten sich bereits Nekroseherde an den Fingerendgliedern auf Grund erheblich verminderter Blutzufuhr, die als "Rattenbißphänomen" bekannt sind.

Eine Sklerodermie des Zungenbändchens wurde bei vier Patienten, eine Mikrostomie bei drei Patienten gefunden.

Symptome wie Dysphagie, Arthralgie und Muskelschwäche wie Sklerosinphonie (rauhes, bronchiales Atemgeräusch mit verlängertem Expirium) wiesen auf die Beteiligung der entsprechenden Organe an der Grunderkrankung hin.

K a r d i a l: Sechs von sieben Patienten gaben typische Angina - pectoris - Beschwerden bei Belastung an. Alle äußerten bei Belastung Atemnot.

Fünf Patienten hatten bereits einmal Ödeme (Knöchel/Schienbein) gehabt; bei fünf Patienten war ein systolisches, nicht vitientypisches Geräusch zu auskultieren.

Eine Übersicht zeigt die Tabelle 4.

Tab. 4: Symptomatik und Organbeteiligung bei sieben Patienten mit Sklerodermie zum Zeitpunkt der Herzkatheterdiagnostik

Symptomatik	B.	R.	D.	S.	H.	K.	H.	A.	K.	R.	R.	M.	B.	W.
<u>Kardial</u>														
Angina pectoris					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Belastungsdyspnoe	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Tab. 4 Fortsetzung

Symptomatik B. R. D. S. H. K. H. A. K. R. R. M. B. W.

Ödeme	x	x	x	x	x		
systol. Geräusch	x		x	x	x	x	

allgemein

Raynaud-Syndrom	x	x	x	x		x	x
Rattenbiß-Phänomen		x	x	x			
Fieber	x		x				
Zungenbändchensklerose		x		x	x	x	
Mikrostomie		x	x	x			
Sklerosiphonie	x		x	x	x		x
Dysphagie		x				x	x
Arthralgie	x	x	x	x	x	x	
Muskelschwäche	x		x				

Organbeteiligung

Haut	x	x	x	x	x	x	x
Lunge	x	x	x	x	x		x
Ösophagus		x	x	x			x
Gelenke	x	x	x	x	x	x	
Muskulatur			x				x
Gastrointestinaltrakt	x	x	x				x
Niere			x				x
Herz	x	x	x	x	x	x	x

Eine M u l t i o r g a n b e t e i l i g u n g mußte aufgrund der vielfältigen Beschwerden angenommen werden und wurde im Einzelnen wie folgt nachgewiesen:

Hautbeteiligung durch Hautbiopsie (= Diagnosestellung); Lungenbeteiligung aufgrund einer eingeschränkten Lungenfunktion sowie von Merkmalen im Röntgen - Befund (fibrotische Veränderungen); Ösophagusbeteiligung aufgrund einer eingeschränkten Motilität in der Röntgenuntersuchung; Gelenk- und Muskelbeteiligung allein aufgrund der Anamnese; Beteiligung des Gastro - Intestinaltraktes aufgrund eines pathologischen Xylose - Resorptionstestes; Nierenbeteiligung aufgrund erhöhter Serum - Kreatinin - Werte. Eine Beteiligung des Herzens sollte über eine Herzkatheteruntersuchung mit selektiver Koronarangiographie, Bestimmung der Koronarreserve und Bestimmung linksventrikulärer Funktionsparameter abgeklärt werden.

Tab. 5: EKG- und Röntgenbefunde bei sieben Patienten mit Sklerodermie

B. R. D. S. H. K. H. A. K. R. R. M. B. W.

EKG - Befunde

- ventrikuläre

Extrasystolen

x

x

Tab. 5 Fortsetzung

B. R. D. S. H. K. H. A. K. R. R. M. B. W.

- Rechtsschenkelblock (inkomplett)	x	x	x	x
- Erregungsrückbil- dungsstörung (ST- Senkung, prätermi- nal neg. T.)	x			
- Sinustachykardie			x	
Infarktzeichen (neg. T in V4/5, ST-Heb- bung in II, III, aVF)			x	

Röntgen - Befunde

Herzvergrößerung	x	x	x
Aortenelongation	x		
Lungengefäßzeichnung verstärkt	x		

Folgende EKG - Befunde ließen sich erheben:

Ein inkompletter Rechtsschenkelblock bestand bei vier Patienten. Im EKG zeigten zwei Patienten

ST - Senkungen und T - Negativierung. Bei einem Patienten waren die Voltagekriterien einer Linkshypertrophie (Sokolow - Index) erfüllt. Ein frischer, transmuraler Infarkt ließ sich bei einem Patienten im Hinterwandbereich dokumentieren.

Bei zwei Patienten wurden ventrikuläre Extrasystolen erfaßt; bei einem Patienten Sinustachykardie.

Alle Patienten hatten ein pathologisches Belastungs - EKG. Röntgenologisch ließ sich bei drei Patienten eine Herzvergrößerung nachweisen.

Tab. 6: Pathologische Laborwerte bei sieben Patienten mit Sklerodermie; aller Werte erhöht bis auf ChE (erniedrigt).

B. R. D. S. H. K. H. A. K. R. R. M. B. W.

Entzündungszeichen

BKS	x		x	x	
CRP		x	x	x	
Leukozytose (> 9000)	x				x
α_2 - Makroglobulin			x	x	
Haptoglobin				x	

Tab. 6 Fortsetzung

	B.	R.	D.	S.	H.	K.	H.	A.	K.	R.	R.	M.	B.	W.
Coeruloplasmin														x
ASL						x								
Rheumafaktoren														x
α_2 - Globulin													x	
<u>Antikörper</u>														
ANA													x	x
Ak gegen querge-														
streifte Muskulatur														x
Ak gegen Myokard														x
Kälteagglutinine														x
<u>Stoffwechsel</u>														
Cholesterin														x
Triglyceride														x
γ - Gt														x
LAP														x
ChE > 3000														x

Bei fünf von sieben Patienten zeigten sich Laborergebnisse mit Hinweisen auf eine akut abgelaufene Entzündung. Bei vier Patienten ließen sich Antikörper nachweisen. Fünf Patienten hatten gleichzeitig pathologische Laborwerte im Stoffwechselbereich.

In der Herzkatheteruntersuchung zeigten sich folgende Ergebnisse:

Eine Erhöhung des mittleren Pulmonalarteriendruckes in Ruhe (> 25 mmHg) fand sich bei drei Patienten. Eine Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (> 12 mmHg) wiesen fünf Patienten auf.

Die Pumpfunktion des Herzens wurde aufgrund eines erniedrigten Herzindex ($< 2,9$ l/min/m²) bei fünf Patienten als eingeschränkt beurteilt. Bei drei Patienten wurde eine verminderte myokardiale Dehnbarkeit beschrieben.

Fünf Patienten zeigten eine Verminderung der myokardialen Kontraktilität aufgrund einer Erniedrigung der maximalen Kontraktionsgeschwindigkeit ($dp/dt_{\max} < 1600/\text{sec}$).

Tab. 7: Pathologische Herzkatheterbefunde bei sieben Patienten mit Sklerodermie

B. R. D. S. H. K. H. A. K. R. R. M. B. W.

P _{AP} ↑		x		x		x	
P _{LVED} ↑	x	x		x	x		x
Pumpfunktion ↓	x	x	x	x			x
Kontraktilität ↓		x		x	x	x	x
Dehnbarkeit ↓	x			x	x		

Tab. 8: KHK, Einteilung nach Schweregraden bezogen auf das Ausmaß der Stenosierungen (Riecker, Klin. Kardiologie, s. S.)

B. R. D. S. H. K. H. A. K. R. R. M. B. W.

KHK	I/II	I	-	I	I	-	-
-----	------	---	---	---	---	---	---

In der Durchblutungsstudie der Koronararterien wurden als wesentliche Werte die Durchblutung in ml, die O_2 - Sättigung im Sinus coronarius, die arterio - venöse koronare O_2 - Differenz gemessen und der Gefäßwiderstand berechnet, sowohl in Ruhe als auch unter maximaler Dilatation mit Persantin (0,5 mg/kg KG). Aus dem Verhältnis der Gefäßwiderstände errechnete sich in allen Fällen eine eingeschränkte Koronarreserve. Die einzelnen Werte zeigt Tabelle 9.

Tab. 9: Koronare Durchblutungsmessungen bei Patienten mit Sklerodermie (P Patient, V_{cor} koronare Durchblutung, R_{cor} koronarer Gefäßwiderstand, $O_2Sätt$ O_2 - Sättigung, $avDO_2$ koronarvenöse O_2 - Differenz, n.g. nicht gemessen)

P	Ruhe				Maximale Dilatation				
	V_{cor}	R_{cor}	$O_2Sätt$	$avDO_2$	V_{cor}	R_{cor}	$O_2Sätt$	$avDO_2$	KR
B. R.	67	1,20	27,00	12,35	86	0,76	41,80	9,81	1,57
D. S.	78	1,11	26,90	11,76	104	0,86	51,10	7,57	1,29
H. K.	88	1,14	n.g.	n.g.	159	0,63	n.g.	n.g.	1,80
H. A.	87,8	0,75	20,00	12,32	129	0,42	36,70	9,68	1,63
K. R.	82	0,78	28,55	16,75	105	0,52	46,40	12,63	1,50
R. M.	112	0,85	37,90	9,34	308	0,31	74,60	3,43	2,78
B. W.	57,5	1,39	39,90	11,29	134	0,62	60,80	7,22	2,24

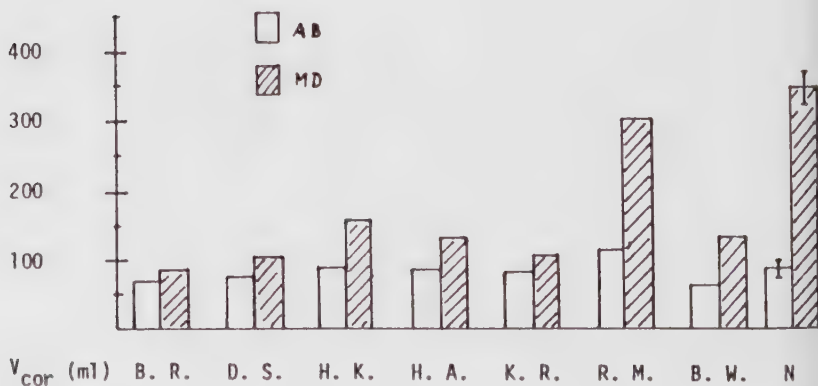


Abb. 1: V_{cor} in Ruhe (AB) und unter maximaler Dilatation (MD) (N = Normal)

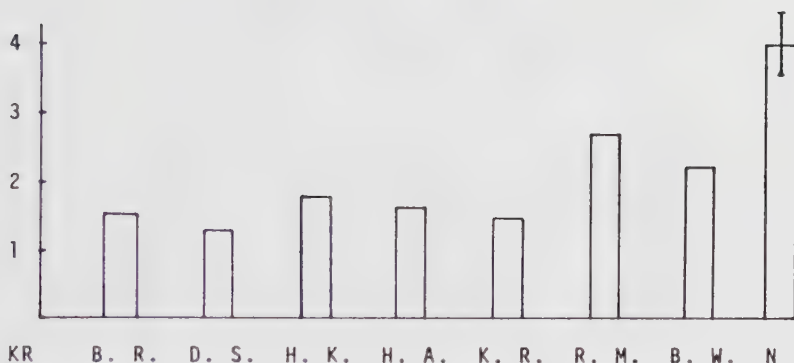


Abb. 2: Koronarreserve (N Normal)

Bei einem Patienten zeigte sich in Ruhe eine normale Koronardurchblutung, bei drei weiteren Patienten war sie in Ruhe erhöht, und bei weiteren drei Patienten war sie bereits in Ruhe erniedrigt. (Normalwert 82 ± 3 ml/min x 100 g Gewebe).

Unter maximaler Dilatation ergab sich bei keinem Patienten ein normaler Anstieg der koronaren Durchblutung; dementsprechend war die Koronarreserve bei keinem der Patienten als normal zu bezeichnen. Bei einem der Patienten war sie so gut wie aufgehoben (D. S.: 1, 28).

2. Beteiligung der Gefäße bei D e r m a t o - m y o s i t i s

Patient K. G.; männlich, 29 Jahre alt. Klinische Symptomatik: Muskelschmerzen, Kraftlosigkeit, Erythem, Schwellungen, leichte Ödeme, bei Belastung Dyspnoe und Angina pectoris. Dermatomyositis ist histologisch gesichert. Im Labor neben einer CK - Erhöhung auf 1500 U/l und einer GPT - Erhöhung positiver Titer für ANA.

Trotz eines unauffälligen Koronarangiogramms zeigt sich in der Durchblutungsstudie eine Einschränkung der Koronarreserve, die, bei normalen Ausgangswerten, durch eine ungenügende Herabsetzung des koronaren Widerstandes und eine ungenügende Zunahme der koronaren Durchblutung unter Persantin gekennzeichnet ist, d. h. die Koronargefäße lassen sich nicht maximal erweitern.

Pumpfunktion und Kontraktilität sind mäßiggradig eingeschränkt, der enddiastolische Druck im linken Ventrikel ist erhöht. EKG und Röntgenbild zeigen jedoch keinen pathologischen Befund. Die Ergometrie wird bei Angabe von Schmerzen abgebrochen.

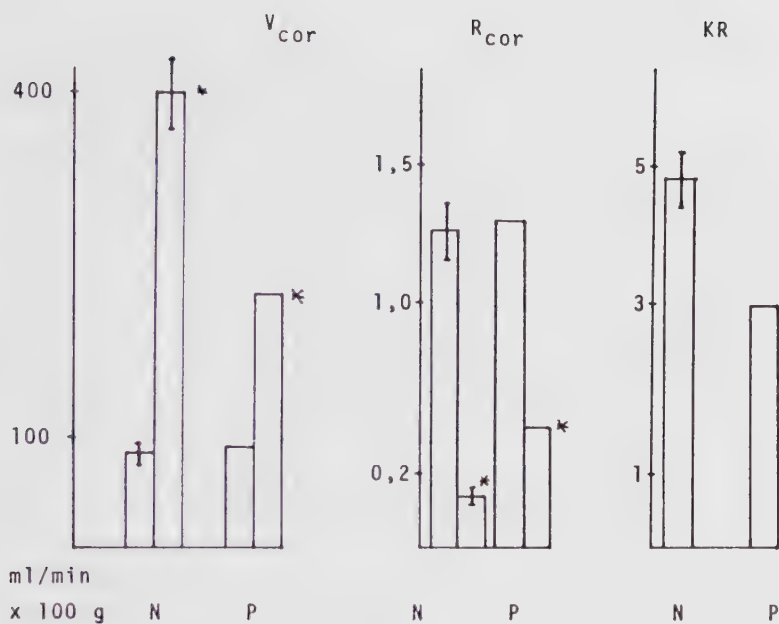


Abb. 3: Koronardurchblutung (V_{cor}), Koronarwiderstand (R_{cor}) und Koronarreserve bei Dermatomyositis, in Ruhe und unter Dipyridol* (0,5 mg/kg/KG)

N Normalwert

P Patient

Tab. 10: Pumpfunktion, Kontraktilität und enddiastolischer Druck im linken Ventrikel bei einem Patient mit Dermatomyositis (P_{LVED} links-ventrikulärer enddiastolischer Druck, HZV Herzzeitvolumen, HI Herzindex)

P_{LVED}	Pumpfunktion		Kontraktilität	
	HZV	HI	dp/dt max	min
18 mmHg	5,36 l/min	2,91 l/min/m ²	1400 mmHg/sec	1450

Bei Ausschluß anderer kardialer Grunderkrankungen des Patienten (z. B. KHE, Klappenerkrankungen) zeigt sich doch eine geringgradige Einschränkung der myokardialen Leistungsfähigkeit: Kontraktilität und Pumpfunktion sind geringgradig herabgesetzt, der Füllungsdruck ist gering erhöht.

Gleichzeitig liegt bei normaler koronarer Durchblutung unter Ausgangsbedingungen nur ein unzureichender Durchblutungsanstieg unter Provokation mit Dipyridamol vor, verursacht durch eine inäquate Abnahme des Gefäßwiderstandes. Daraus resultiert die eingeschränkte Koronarreserve, die etwa Werten entspricht, die man bei Koronarer Herzerkrankung finden kann (32).

3. Koronare Makro- u n d Mikroangiopathie bei
 M. B e c h t e r e w:

Patient R. N., männlich, bezüglich des seit Jahren bekannten M. Bechterew weitgehend Beschwerdefreiheit (außer erhöhter Senkung und erhöhter γ GT keine auffälligen Laborparameter); Beginn kardialer Beschwerden mit 46 Jahren: Angina pectoris und Dyspnoe bei Belastung; ein akutes Schmerzereignis führt zur Katheterdiagnostik. Das Koronarangiogramm zeigt Stenosen der großen Koronargefäße im Sinne einer KHK IV (Einteilung nach Amer. Heart Ass.). Es bestätigt sich ein Z. n. Vorderwandinfarkt mit Ausbildung eines Aneurysmas im Bereich der Vorderwand, Herzspitze und diaphragmaler Hinterwand. Die Auswurfraction des Gesamtventrikels ist auf 17% reduziert, während der Restventrikel hyperkompensatorisch arbeitet mit einer Auswurfraction von 65%. Die Pumpfunktion ist mit einem HZV von 5,84 l/min und einem HI von 2,83 l/min/m² eingeschränkt; die Kontraktilität liegt mit einem Wert von 871 mmHg/sec für dp/dt_{max} bei weniger als der Hälfte einer normalen Vergleichsperson; der enddiastolische Druck im linken Ventrikel ist mit 34 mmHg erheblich erhöht.

Tab. 11 zeigt die Verhältnisse der koronaren Durchblutung:

Pat. R. N. männl. 46 J. Rö: Herz vergrößert
Klin. Diagnose: M. Bechterew EKG: Z. n. Herzinfarkt

Ausgangsbedingungen maximale Dilatation
(0,5 mg/kg i.v. Dipyridamol)

V_{cor}	R_{cor}	$avDO_2$	V_{cor}	R_{cor}	$avDO_2$
74	0,92	12,12	83	0,83	12,4

Unter Ausgangsbedingungen sind die Werte für koronare Durchblutung, Widerstand des Gefäßes und arterio - koronar - venöse O_2 - Ausschöpfung normal, während sich unter dem Versuch der Erweiterung mit Dipyridamol keine effektive Änderung zeigt: Die Koronargefäße reagieren nicht. Daraus ergibt sich eine Aufhebung der Koronarreserve. Im Gegensatz zu Patienten mit vergleichbaren koronaren Stenosierungen ist die Koronarreserve höhergradig vermindert, so daß hier zusätzlich zur Makroangiopathie eine Beteiligung der Mikrogefäße anzunehmen ist.

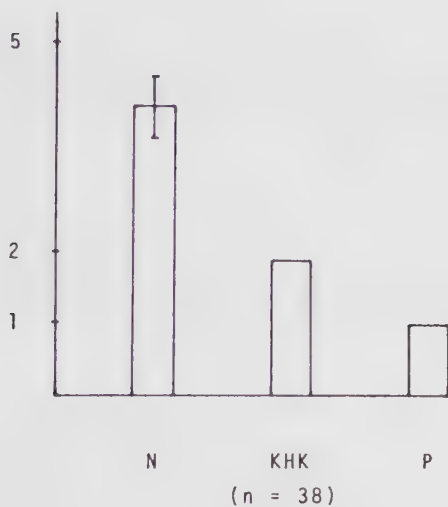


Abb. 4: Koronarreserve im Vergleich zwischen Gesunden (N Normal) einer Kontrollgruppe mit KHK und dem Patienten (P Patient)

4. Mikroangiopathie bei V. a. entzündliche Ver-
 änderungen der kleinen Gefäße / V a s -
 k u l i t i s

Die hier vorgestellte Gruppe umfaßt 22 Patienten, davon 13 Patienten männlich und 9 Patienten weiblich, im Alter zwischen 24 und 61 Jahren, wobei mehr als die Hälfte der Patienten jedoch älter als 40 Jahre ist.

Die Gruppe wird durch laborchemische und/oder histologische Befunde im Sinne entzündlicher Veränderungen bzw. Immunreaktionen an den kleinen Gefäßen gekennzeichnet. Die Patienten werden deshalb unter dem Verdacht einer "Vaskulitits" zusammengefaßt.

Alle Patienten wurden wegen Angina pectoris zur kardiologischen Untersuchung überwiesen.

EKG - Befunde: Im Ruhe-EKG findet sich nur bei zwei Patienten ein Normalbefund. Die anderen Befunde weisen in erster Linie auf ischämische Ereignisse hin: linkspraekordiale Rückbildungsstörungen, Q in verschiedenen Ableitungen. An Rhythmusstörungen werden Linksanteriorer Hemiblock, Rechts- und Linksschenkelblock registriert. Dreimal fällt ein überdrehter Linkstyp auf; einmal besteht Vorhofflimmern (s. Tab. 12).

Ergometrie: Die Ergebnisse der ergometrischen Untersuchung sind nicht vergleichend verwertbar, da die Untersuchung zum Teil unter Digitalismedikation durchgeführt wurde, und die Belastung bei Angabe von Beschwerden vor dem Nachweis von ST - Senkungen abgebrochen wurde (s. Tab. 12).

Röntgenbefunde: Bei sieben Patienten wurde röntgenologisch eine Herzvergrößerung festgestellt.

Tab. 12: Befunde von EKG, Ergometrie und Röntgenthorax bei 22 Patienten mit V. a. Vaskulitis

AES	Atriale Extrasystolen
LAH	Linksanteriorer Hemiblock
LSB	Linksschenkelblock
MKP	Mitralklappenprolaps
RSB	Rechtsschenkelblock
TI	Trikuspidalinsuffizienz
ÜLT	Überdrehter Linkstyp
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
LA	Linker Vorhof
↓	Senkung
asc.	ascendierend

Patient	EKG	Ergometrie	Röntgen/Echo
S. S.	geringe ST-Senkung (Digitalis)	bei 125 W ascend. ST-↓, ✗ AP	Deckplattenein- bruch BWK 8
S. A.	S I, Q III, gekno- teter Kammerkomplex in V ₂ , einzelne VES		Aortensklerose
N. R.	intermittierend LSB	bei 75 W LSB, keine AP	Herzvergrößerung, Aortenelongation, Echo: LA dilat.
A. E.	muldenförmige ST- Senkung (Digitalis)	bei 100 W keine Zu- nahme der ST-↓, fraglich AP	Aortenelongation
U. J.	ÜLT, linkspraekor- diale Rückbildungsst.	bei 150 W Atemnot, keine AP, keine ST-↓	li. Ventrikel be- tont, Aortenelon- gation
R. F.	o. B. EKG bei Schmerzen unverändert	bei 125 W fraglich AP, keine ST-↓	Herz "linksven- trikulär betont"
E. E.	AV-Block I ST-Senkung (Digitalis)	ST-Senkung (Digitalis) keine AP	o. B.

Tab. 12 Fortsetzung

Patient	EKG	Ergometrie	Röntgen/Echo
G. U.	ÜLT, LAH	125 ohne ST-↓ einzelne AES	o. B.
B. J.	ÜLT, LAH		streifige Zeich- nungsvermehrung beider Lungenun- terfelder
F. K.	V. a. wandernden Schrittmacher AES	bei 150 W Dyspnoe, keine ST-↓, ein- zelne VES	11. Ventrikel ge- ring vergrößert, Rarefizierung der Gefäße
L. T.	Q in II, III, aVF; VES (Digitalis)	2:1 VES; asc. ST- Ø AP (Digitalis) bei 100 W	o. B.
G. M.	Kl. Q in I, Q in II, III, aVF, R- Verlust in V ₄₋₆	Zunahme erhöhter ST- Abgänge, T-Positiv in V ₆ , Ø AP bei 150 W	Herz "linksven- trikulär betont"
M. A.	Q in II, III, aVF	nicht sicher path.	Aortenelongation

Tab. 12 Fortsetzung

Patient	EKG	Ergometrie	Röntgen/Echo
S. E.	o. B.	bei 100 W AP, keine ST-↓	o. B.
N. A.	Vorhofflimmern	bei 125 AP ohne ST-↓	postspez. Veränderungen an den Lungenspitzen
H. E.	intermittierend Vorhofflimmern einz. VES		unauffällig
B. R.	RT, inkompl. RSB, P pulmonale, praeterm. neg. T in V ₁₋₃	Abbruch bei 50W wegen Dyspnoe, keine ST-↓	re. Ventr. erheblich dilatiert, Fibrose beider Lungen, periphere Gefäße reduziert. Echo: paradoxe Septumbewegung, MKP, V.A. TI, re. V. dilatiert

Tab. 12 Fortsetzung

Patient	EKG	Ergometrie	Röntgen/Echo
S. J.	kleines Q in I, II, III, aVF, V ₁₋₃	bei 125 W horizon- tale ST-↓ über 0,2 m V und AP	Koronarkalk, dif- fuse Zeichnungs- vermehrung über beiden Lungen
W. W.	tiefe Q in II, III, aVF, inkompl. RSB		Herz vergrößert
K. D.	neg. T in V ₇₋₈	ausbelastbar, Ø AP, Ø ST-↓	unauffällig
L. H.	ST-↓, links- praekordial	nicht sicher patho- logisch	unauffällig
B. W.	Erregungsrückbil- dungsstörung links-praekordial		unauffällig

Laborbefunde: Lediglich zwei Patienten (A. E., N. A.)
wiesen laborchemisch keinen Anhalt für ein entzündliches

Geschehen auf, wobei jedoch im Biopsiebefund (siehe Tab. 13) entzündliche Veränderungen erkennbar waren.

Veränderungen der Laborwerte betrafen Erhöhungen der BKS, Erhöhungen der Leukozytenzahlen, erniedrigte Werte für C3- und C4- Komplement, in zwei Fällen gering erhöhte ASL und positives C-reaktives Protein (CRP). Weiterhin wurden IgM - enthaltende Immunkomplexe, positive ANA - Titer, positive Anti - DNS - Titer (homogen), Antikörper gegen Myokard vom nukleären und sarkolemmalen Typ und Thyreoidea - Antikörper gefunden; bei einem Patienten waren Anti - HbS und Anti - HbC positiv. Erhöhte Werte für α_2 - Haptoglobin fanden sich bei einem Patienten (s. Tab. 13).

Biopsien: Mit positivem Befund wurden Biopsien vom Knochenmark (Sternum und Beckenkamm), von der Haut, der Rectumschleimhaut und in einem Fall aus der Arteria temporalis entnommen.

Dabei zeigten sich gering- bis mittelgradig ausgeprägte, perivaskuläre entzündliche Infiltrate, sowie gelegentlich Eosinophilie und Plasmazellvermehrung (s. Tab. 13).

Tab. 13: Labor- und Biopsiebefunde bei 22 Patienten mit
V. a. Vaskulitis

Patient	Labor	Biopsien
S. S.	BKS 34/58; Leukos 14 300	Sternum: Granulopoese linksverschoben, Eosinophilie, Plasmazellenvermehrung Haut: geringes perivaskuläres lympho- histiozytäres Infiltrat
S. A.	Leukos 11 700	Beckenkamm: part. Markatrophie mit mittelgradig ausgeprägten degenerati- ven Veränderungen der art. Gefäße = small vessel disease
N. R.	C3-Kompl. 78	Beckenkamm: mittelgradige Vermehrung der eosinophilen Granulozyten; Osteo- porose, mittelgrd. chron. Entzündung
A. E.	Anti-HAV pos.	Haut: geringes perivaskuläres, ent- zündliches Infiltrat
U. J.	C3-Kompl. 75, im Se- rum mäßig viele Im- munkomplexe, vor al- lem IgM enthaltend	

Tab. 13 Fortsetzung

Patient	Labor	Biopsien
R. F.	BKS 18/38; Leukos 11 000; Anti-HAV pos., Immunfluores- zenz: isoliert IgM- nukleäre AK; IgM 2,15 g/l	Beckenkamm: geringgradig degenerative Veränderungen der kleinen Gefäße
E. E.	BKS 19/48; Anti- HBs, Anti-HBc, Anti- HAV pos., Thyreoi- dea- AK pos., α_2 - Haptogl. 270	Beckenkamm: großherdige Infiltration (homogen) aus lymphoplasmazytoiden Zellen
G. U.	C3 64, ASL 400 ANA pos. vom nukl. u. sarkolemmalen Typ	A. temporalis: geringe Fibroelastose der Media Beckenkamm: perikapilläre diffuse Plasmazellvermehrung, erhebliche chron. entz. Knochenmarksreaktion, Wandverdickung, Einlagerung von eosinophilem Material Rectum: Colitis simplex Myokard: angedeutet Hypertrophie, feintropfige Herzmuskelverfettung

Tab. 13 Fortsetzung

Patient	Labor	Biopsien
B. J.	6/32 CRP deutl. pos.	Beckenkamm: mittelgradige chron. Entzündung des Knochenmarks, mittelgradige degenerative Veränderungen der kleinen Gefäße
F. K.	CRP stark pos. ASL 400, Leukos 9 500	
L. T.	C4 erniedrigt, ANA pos., Anti-DNS 13,5 (homogen) Mikrohämaturie	Haut: Autofluoreszenz der Elastica interna, das Lumen auskleidende intimale Ablagerungen
G. M.	BKS 25/60	Beckenkamm: vermehrt entzündliche Reaktion der art. Gefäße
M. A.	BKS 25/50	
S. E.	BKS 100/128	
N. A.		Analschleimhaut: geringe unspez. Proktitis

Tab. 13 Fortsetzung

Patient	Labor	Biopsien
H. E.	CRP schwach pos. ANA pos., homo- genes Muster	Haut: lymphozytäre Vaskulitis
B. R.	ANA pos., granu- läres Muster	Beckenkamm: ausgeprägte markatrophische Komponente mit deutlicher Entzündungsreaktion des Knochenmarks; entzündliche Veränderungen, vereinbar mit mittelgradig ausgeprägter Vaskulitis. Thorakotomie: neg.
S. J.	BKS 95/125 Hb 10,0 Kreatinin 2,6 Proteinurie Erythrozyturie	Haut: perivaskuläre Niederschläge von IgM und C3 Beckenkamm: entzündliche Infiltrate im Bereich der art. Gefäße; zirkulierende Immunkomplexe Nierenpunktion: hochgradig verödete Glomeruli
W. W.	BKS 85/130 ANA pos.	Haut: perivaskulär Lymphozyten, extravasal gelegene Erys: vereinbar mit initialer Vaskulitis

Tab. 13 Fortsetzung

Patient	Labor	Biopsien
K. D.	BKS 28/36 CRP stark pos. Diff-BB: Links- verschiebung, Anti-HAV pos.	Haut: perivaskuläre geringe, uncharak- teristische Entzündung an der oberen Cutis
L. H.	BKS 12/23 Leukos 2 700 C3 5,6 mg%	Haut: zytoplastische Vaskulitis Beckenkamm: deutliche Vaskulitis mit lymphozytären Infiltraten perivaskulär
B. W.	Anti-HAV pos.	Beckenkamm: unspezifische entzündliche Stromareaktion mit Beteiligung der kleinen Gefäße

Häodynamik

Bei der Messung der intraventrikulären Druckwerte fällt bei 12 von 22 Patienten eine geringgradige bis mäßige Erhöhung des linksventrikulären Füllungsdruckes auf. Sieben Patienten zeigen erniedrigte Parameter ($< 1500 \text{ mmHg/s}$) für die isovolumetrische Kontraktionsgeschwindigkeit; jedoch ergibt sich nur bei drei Patienten eine eingeschränkte Auswurf fraktion des linken Ventrikels.

Eine Hypertrophie wird bei drei Patienten gesehen.

Eine Stenosierung der großen Koronararterien im Sinne einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) wird in allen Fällen ausgeschlossen.

Tab. 14: Häodynamische Parameter bei 22 Patienten mit
V. a. Vaskulitis

(P_{LVED} linksventrikulärer enddiastolischer
Druck, dp/dt max/min maximale und minimale
isovolumetrische Kontraktionsgeschwindigkeit,
AF Auswurf fraktion, LVH Linksventrikuläre
Hypertrophie
n = normal

Patient	P _{LVED}	dp/dt max min	AF	LVH
S. S.	n	n	n	-
S. A.	15	n	n	-
N. R.	15	1250/1200	45	-
A. E.	n	1430/1400	n	-
U. J.	18	1300/1400	n	-
R. F.	20	1400/1200	n	asymmetrische Ventrikelwand- konfiguration
E. E.	n	1315/1500	n	-

Tab. 14 Fortsetzung

Patient	P _{LVED}	dp/dt ^{max} _{min}	AF	LVH
G. U.	21	1100/1050	n	-
B. J.	n	n	n	-
F. K.	n	n	n	mäßige Myokardhypertrophie
L. T.	36	n	n	konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie
G. M.	21	n	44	(akinetisches Aneurysma im Vorderwandspitzenbereich)
M. A.	15	n	n	leichte linksventrikuläre Wanddickenzunahme
S. E.	n	n	n	-
N. A.	15	n	n	-
H. E.	15	1437	n	MKP
B. R.	13	922	51	P _A 47 mmHg

Tab. 14 Fortsetzung

Patient	P _{LVED}	dp/dt ^{max} _{min}	AF	LVH
S. J.	22	n	n	-
W. W.	n	n	n	-
K. D.	n	n	n	-
L. H.	n	n	n	-
B. W.	15	n	n	MKP

Koronare Durchblutung

Bei der mittels Fremdgasmethode durchgeführten Messung der koronaren Durchblutung unter Ausgangsbedingungen und maximaler Dilatation mit 0,5 mg Persantin/kg Körpergewicht ergaben sich lediglich bei drei Patienten (G. M., L. H., S. E.) Werte, die im unteren Normbereich einzuordnen sind (Norm 3,5), dies jedoch bei erhöhtem Gefäßwiderstand unter Ausgangsbedingungen und nicht

erreichter maximaler Verringerung des Gefäßwiderstandes unter Dilatation.

Bei den anderen Patienten zeigten sich Werte für die koronare Leistungsbreite, die von eingeschränkt (3,3) bis nahezu vollständig aufgehoben (1,17) reichten.

Bei den Patienten mit fast aufgehobener Koronarreserve läßt sich erwartungsgemäß der unter Ruhe gefundene, nahezu normale Gefäßwiderstand durch den Dilatationsversuch kaum verringern. Damit nimmt die Durchblutung des Herzmuskels nur inadäquat zu.

Tab. 15: Koronare Durchblutung (V_{cor}), Gefäßwiderstand (R_{cor}) und Koronarreserve (KR) unter Ausgangsbedingungen (AB) und maximaler Dilatation (MD) bei 22 Patienten mit V. a. Vaskulitis (n.b. nicht bestimmt)

Patient	$V_{cor_{AB}}$	R_{cor}	$V_{cor_{MD}}$	R_{cor}	KR
S. S.	130	0,85	265	0,36	2,36
S. A.	106	0,74	152	0,43	1,70
N. R.	80	1,07	117	0,74	1,44
A. E.	76	1,10	97	0,94	1,17
U. J.	69	1,20	90	1,01	1,19
R. F.	53	1,50	122	0,62	2,43
E. E.	49	1,79	132	0,61	2,93
G. U.	44	1,83	61	1,52	1,20
B. J.	42	1,70	89	0,71	2,39

Tab. 15 Fortsetzung

Patient	$V_{\text{cor}_{AB}}$	R_{cor}	$V_{\text{cor}_{MD}}$	R_{cor}	KR
F. K.	70	1,09	150	0,39	2,80
L. T.	72	n.b.	130	n.b.	2,69
G. M.	73	1,30	227	0,35	3,70
M. A.	109	0,66	315	0,20	3,30
S. E.	52	1,84	152	0,59	3,60
N. A.	64	1,26	152	0,39	3,23
H. E.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	1,57
B. R.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	1,24
S. J.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
W. W.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	1,44
K. D.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	1,70

Tab. 15 Fortsetzung

Patient	V _{cor} _{AB}	R _{cor}	V _{cor} _{MD}	R _{cor}	KR
L. H.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	3,30
B. W.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	3,30

5. Mikroangiopathien ohne den Nachweis entzündlicher Parameter

Im Folgenden werden der vorangegangenen Gruppen fünf Patienten gegenübergestellt, die in den Befunden der ersten Gruppe weitgehend ähneln, bis auf das Fehlen von Hinweisen auf einen entzündlichen Prozeß im Laborbefund und in durchgeführten Biopsien.

Tab. 16: Fünf Patienten mit V. a. Mikroangiopathie
(HK Herzkatheter)

Patient	Geschlecht	Alter bei HK	Originaldiagnose
H. H.	m	49 J.	Koronare Mikroangiopathie
H. X.	m	50 J.	Funktionelle Herzbeschwerden
G. M.	m	57 J.	Mikroangiopathie
B. X.	m	48 J.	Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung
F. A.	m	41 J.	Z. n. Herzinfarkt

EKG:

Bei zwei Patienten finden sich Zeichen eines abgelaufenen transmuralen Hinterwandinfarktes, wobei ein Patient auch Hinweise für eine Myokardhypertrophie zeigt (positiver Sokolow - Index). Ein EKG zeigt einzelne, nicht pathognomonische VES; eine einmal zu beobachtende T - Abflachung ist diagnostisch nicht sicher verwertbar;

ein EKG - Befund ist vollkommen unauffällig.

Ergometrie:

Eine Ischämie läßt sich bei keinem der Patienten im EKG nachweisen, da die Belastung bei Angabe von Thoraxschmerzen abgebrochen wird, ohne daß ST - Streckensenkungen vorliegen. Muldenförmige ST - Senkungen bei Digitaliseinnahme waren nicht verwertbar.

Tab. 17: Befunde von EKG, Ergometrie und Röntgen - Thorax bei fünf Patienten mit Mikroangiopathie.
(n.d. nicht durchgeführt, VES ventrikuläre Extrasystolen)

Patient	EKG	Ergometrie	Röntgen
H. H.	unauffällig	0 AP, muldenförmige ST-↓ bis 0,1 mV	Aortensklero- se/-elongation
H. X.	einzelne VES	bei 100 W AP ohne ST-↓	o. B.
G. M.	diskrete T- Abflachung	bei 100 W AP ohne ST-↓	o. B.
B. X.	tiefe Q in III, II, aVF, term. neg. T in V ₃₋₅ , einzelne VES, pos. Sokolow-I	n.d.	Aortenektasie /-sklerose
F. A.	Q in II, III, aVF	ausbelastet ∅ AP, ∅ ST- ↓	bis auf Hia- tusgleithern- ie o.B.

Röntgen:

Röntgenologisch fanden sich keine Hinweise auf eine bestehende Herzinsuffizienz.

Labor:

Die laborchemische Untersuchung gab in keinem Fall Hinweise für ein entzündliches Geschehen. Weder bei allgemeinen Parametern (BKS, Leukozytenzahl), noch bei speziellen Untersuchungen wie α_2 - Haptoglobin, C3- und C4 - Komplement, ANA, Anti - DNS etc. fanden sich positive Ergebnisse.

Biopsien:

Die durchgeführten Biopsien (Knochenmark aus Sternum und Beckenkamm) zeigten keine Veränderungen, die auf einen entzündlichen Prozeß hinweisen konnten.

In der Koronarangiographie lassen sich umschriebene Stenosen im Sinne einer KHK nicht nachweisen. Die Auswurffraktion liegt im Bereich der Norm, wenn sich auch eingeschränkte Werte für die Messungen der Druckanstiegs- und Druckabfallsgeschwindigkeiten im linken Ventrikel finden.

Hämodynamik:

In der Messung der hämodynamischen Leistungsfähigkeit des Herzmuskels ergeben sich bei allen Patienten Normalwerte für die Auswurfleistung (AF), wobei jedoch gesagt werden muß, daß erhöhte Füllungsdrucke (16 bzw. 18 mmHg) sowie erniedrigte isovolumetrische Inotropie - Indices (dp/dt unter 1 600 mmHg/sec) als Hinweise auf eine Einschränkung der hämodynamischen Leistungsfähigkeit zu verstehen sind.

Eine linksventrikuläre Hypertrophie kann nicht nachgewiesen werden.

Tab. 18: Myokardiale Hämodynamik bei fünf Patienten ohne Nachweis entzündlicher Parameter (P_{LVED} linksventrikulärer enddiastol. Druck, dp/dt isovolumetrische Kontraktionsgeschwindigkeit, AF Auswurffraktion, LVH Linksventrikuläre Hypertrophie)

Patient	P_{LVED}	dp/dt max min	AF	LVH
H. H.	n	n	n	-
H. X.	n	n	n	-
G. M.	16	1050/1100	n	-
B. X.	18	n	n	-
F. A.	n	1400/1100	n	-

Koronare Durchblutung:

Bei allen Patienten findet sich eine unterschiedlich hohe Einschränkung der Koronarreserve; sie reicht von

nahezu aufgehoben (1, 37) bis geringgradig eingeschränkt (3, 27). Entsprechend sind die Differenzen der Gefäßwiderstände unterschiedlich hoch, nämlich gering bei niedriger Koronarreserve und höher bei annähernd normalen Werten. Die koronare Durchblutung in ml/100 g Gewebe wird im niedrigsten Fall um 20 ml, im höchsten Fall um gut 80 ml gesteigert (ml/100 g Gewebe).

Tab. 19: Koronare Durchblutung V_{cor} , Gefäßwiderstände R_{cor} und Koronarreserve bei fünf Patienten ohne Nachweis entzündlicher Parameter

Patient	V_{cor} AB	R_{cor}	V_{cor} MD	R_{cor}	KR
H. H.	52	1,80	79	1,30	1,38
H. X.	77	1,22	153	0,52	2,34
G. M.	60	1,03	137	0,41	2,50
B. X.	45	1,88	115	0,67	2,80
F. A.	61	1,18	167	0,36	3,28

6. Colitis ulcerosa

Patient F. O.; männlich, seit dem 33. Lebensjahr Colitis ulcerosa bekannt; seit dem 48. Lebensjahr Angina pectoris bekannt, Leistungsminderung. Die Angina pectoris - Beschwerden führten zur speziellen kardialen Diagnostik.

Das Ruhe - EKG ergibt einen Normalbefund; unter ergometrischer Belastung jedoch äußert der Patient retrosternale Schmerzen, die zum Abbruch der Belastung führen, bevor ST - Senkungen nachzuweisen sind. Röntgenologisch liegt die Herzgröße im Normbereich.

Biopsie: chronisch unspezifische Entzündung des Colons (Colitis ulcerosa in Remission).

Labor: CEA 3,6 (vereinbar mit Colitis ulcerosa), Antikörper gegen Lipoid A grenzwertig positiv, pathologischer OGTT (oraler Glucosetoleranztest).

Tab. 20: Hämodynamik und koronare Durchblutung bei einem Patienten mit Colitis ulcerosa

P_{LVED}	$dp/dt \begin{smallmatrix} \text{max} \\ \text{min} \end{smallmatrix}$	AF
22	1500/1000	n

$V_{cor \ AB}$	R_{cor}	$V_{cor \ MD}$	R_{cor}	KR
84	0,93	227	0,31	2,97

Die selektive Koronarangiographie zeigt einen Normalbefund.

In der koronaren Durchblutungsmessung mit Argon zeigt sich, daß der Gefäßwiderstand unter Dipyridamol nicht adäquat absinkt. Er bleibt mit $0,31 \text{ mmHg/ml} \times \text{min} \times 100 \text{ g}$ und einer maximalen V_{cor} von $227 \text{ ml/min} \times 100 \text{ g}$ deutlich über bzw. unter dem Normwert und bedingt eine Einschränkung der Koronarreserve auf 2,97. Diese Einschränkung ist mit der Angabe von Angina pectoris unter Belastung vereinbar.

Die Laboruntersuchungen ergeben Befunde, die sich mit dem Bestehen einer chronischen Colitis ulcerosa in Verbindung bringen lassen können.

7. Sarkoidose

Patient S. H.; weiblich, Angina pectoris und Belastungsdyspnoe seit dem 47. Lebensjahr; Sarkoidose durch Mediastinoskopie und Lymphknoten - PE gesichert.

Bei der kardiologischen Untersuchung dieser Patientin finden sich bereits im Ruhe - EKG Hinweise für eine ischämische Myokardschädigung. Eine Ergometrie wird daraufhin nicht durchgeführt. Röntgenologisch ist das Herz grenzwertig vergrößert. Die laborchemischen und biptischen Befunde sind mit einer Sarkoidose vereinbar.

EKG: präterminal negatives T in I, aVF und V₅₋₆.

Röntgen: Herzgröße grenzwertig; deutliche Hilusvergrößerung beidseits, diffuse noduläre Infiltrationen in beiden Lungen mit Betonung der Ober- und Mittelfelder.

Lungenfunktion: mäßiggradige restriktive Ventilations- und Diffusionsstörung.

Labor: BKS 27/59, Leukozyten 2 900

Die Koronarangiographie ergibt keinen Befund im Sinne einer KHK.

Bei der koronaren Durchblutungsmessung zeigt sich demgegenüber eine hochgradig eingeschränkte Koronarreserve (1, 25). Der Gefäßwiderstand ist bereits unter Ausgangsbedingungen auf die Hälfte der Norm erniedrigt ($0,58 \text{ mmHg/ml} \times \text{min} \times 100 \text{ g}$), sinkt jedoch unter maximaler Dilatation nur unwesentlich ab ($0,46 \text{ mmHg/ml} \times \text{min} \times 100 \text{ g}$).

Die koronare Durchblutung findet damit kaum eine Erhöhung (von 115 auf $129 \text{ ml/min} \times 100 \text{ g}$), so daß dieser Befund eine hinreichende Erklärung für die klinische Belastungsinsuffizienz der Patientin gibt.

<u>Tab. 21:</u>	$V_{\text{cor}_{AB}}$	R_{cor}	$V_{\text{cor}_{MD}}$	R_{cor}	KR
	115	0,58	129	0,46	1,26

8. Takayasu's disease

Patient K. C.; weiblich, erste Symptomatik mit 18 Jahren, Herzkatheteruntersuchung mit 36 Jahren.

Neben einer belastungsabhängigen Schwäche des rechten Armes klagt die Patientin über allgemeine Abgeschlagenheit und Angina pectoris.

EKG- und Röntgenuntersuchung: unauffällig

Labor: es zeigt sich lediglich an der erhöhten BKS ein Hinweis auf ein entzündliches Geschehen, der im Verein mit dem Katheterbefund zur Diagnose "Takayasu's disease" führt.

Augenhintergrund: unauffällig;

Biopsien wurden nicht entnommen.

Katheterbefund:

Verschuß der rechten Arteria subclavia
40% Stenose der thoracalen Aorta descendens

Die Stenose der Aorta thoracica bleibt symptomlos. In der Koronarangiographie läßt sich keine umschriebene

Stenose finden.

Bei der Beurteilung der myokardialen Leistungsfähigkeit liegen die gemessenen Werte (isovolumetrische Konzentrationsgeschwindigkeit, HI, AF) noch im Bereich der Norm.

Tab. 22: Koronare Durchblutungswerte bei einem Patient mit Takayasu's disease

$V_{cor\ AB}$	R_{cor}	$V_{cor\ MD}$	R_{cor}	KR
71	0,9	123	0,49	1,84

Es überrascht daher, bei der Patientin eine wesentlich eingeschränkte Koronarreserve zu finden. Während die Ausgangswerte für Durchblutung und Gefäßwiderstand im Normbereich liegen, nimmt der Gefäßwiderstand unter Dipyridamol nur knapp um die Hälfte ab, so daß die Durchblutung nicht maximal ansteigen

kann.

Der Wert für die Koronarreserve wird mit 1,84 berechnet. Es muß ein Befall der kleinen Herzgefäße vorliegen, der diese mangelnde Reaktionsfähigkeit bedingt. |

Eine Biopsie hätte neben der erhöhten BKS mehr Aufschlüsse über ein entzündliches Geschehen bringen können, wurde von der Patientin jedoch abgelehnt.

9. Eingeschränkte Koronarreserve bei F a m i -
 l i ä r e r H ä m o c h r o m a t o s e

Patient W. A; männlich, bei Diagnosestellung "Familiäre Hämochromatose" 39 Jahre alt.

Familienanamnese: ein Bruder des Patienten mit 39 Jahren im Lebercoma verstorben, (Hämochromatose mit Leberbeteiligung nachgewiesen), bei weiteren zwei Geschwistern Hämochromatose diagnostiziert.

Therapie: monatliche Aderlässe, Desferal 2x wöchentlich 1 Ampulle i.v.

Als dieser Patient wegen pectanginöser Beschwerden zur kardiologischen Untersuchung kommt, ist eine familiäre Hämochromatose seit vier Jahren bekannt und wird behandelt.

Im EKG findet sich ein S I Q III-Typ ohne Hinweis auf akute Veränderungen; die Ergometrie wird wegen Angina pectoris abgebrochen, ohne daß ST - Senkungen nachgewiesen sind.

Tab. 23: EKG- und Röntgenbefunde bei einem Patienten mit familiärer Hämochromatose

	EKG	Ergometrie	Röntgen
typische AP	S I Q III (unverändert)	bei 150 W fragliche AP ST- ↓	unauffällig

Rhythmusstörung: anamnestisch Herzjagen mit Druckgefühl retrosternal, supraventrikuläre Tachykardie.

Labor: Pathologischer oraler Glucose Toleranz Test, Eisenspiegel im Serum erhöht.

Biopsien:

Gingiva: geringe chronische Entzündung mit geringer leukoplakischer Hyperplasie ohne Atypie, keine Eisenablagerung.

Beckenkamm: normaler Eisengehalt

Leber: geringe herdförmige, uncharakteristische Entzündungsreaktion des portalen Mesenchyms und lediglich

einzelner Stellen mit Eisenfärbung in der Lappchenperipherie in einzelnen Hepatozyten.

Dickdarm: geringe Colitis simplex

Tab. 24: Koronare Durchblutung bei einem Patienten mit familiärer Hämochromatose nach vierjähriger Therapie

$V_{cor\ AB}$	R_{cor}	$V_{cor\ MD}$	R_{cor}	KR
70	0,42	221	0,82	3,4

Bei der Koronarangiographie finden sich keine umschriebenen Stenosen. Pumpfunktion und Kontraktilität erweisen sich als normal. Lediglich die Durchführung der koronaren Durchblutungsmessung ergibt einen mäßiggradig eingeschränkten Wert für die Koronarreserve (3, 4), der sich mit den geäußerten Beschwerden bei Belastung vereinbaren läßt.

Bioptisch lassen sich unspezifische Hinweise für eine chronische Entzündung und für eine geringe Eiseneinlagerung vier Jahre nach Behandlungsbeginn der Hämochromatose finden, während die Laboruntersuchungen keinen weiteren Anhalt für ein akutes entzündliches Geschehen liefern.

10. Mikroangiopathien bei Koronaranomalien

Tab. 25:

Patient	Alter bei Herzkatheter	Geschlecht	Anomalie
Z. K. (1)	55 Jahre	w	Hypoplasie
Bö. G. (2)	35 Jahre	m	Muskelbrücke
U. G. (3)	41 Jahre	m	fibromuskuläre Hyperplasie
B. G. (4)	40 Jahre	m	<u>eine</u> Koronararterie

Diese vier Patienten kamen im Alter zwischen 35 und 55 Jahren zur kardiologischen Untersuchung wegen belastungsabhängiger Angina pectoris. Mit der Herzkatheteruntersuchung konnte jedoch das Vorliegen einer KHK ausgeschlossen werden; statt dessen fanden sich Anomalien in der Anlage der Koronargefäße.

Tab. 26: Befunde bei vier Patienten mit Koronaranomalien

<u>EKG:</u>	Pat. 2: SI QIII-Typ, intermittierend diskrete Erregungsrückbildungsstörungen über V ₄₋₅ Pat. 4: pos. Sokolow-Index als Hinweis für Hypertrophie Pat. 1 und 2: unauffällig
<u>Ergometrie:</u>	Kein Nachweis einer Ischämie. Die Belastung wurde bei Angabe von Angina pectoris abgebrochen.
<u>Röntgen:</u>	Unauffälliger Herz-/Lungenbefund
<u>Echokardiogramm:</u>	Pat. 2: Vorhof leicht dilatiert
<u>Rhythmusstörungen:</u>	Pat. 2: Nach Belastung einzelne suprabifurkale Extrasystolen
<u>Labor:</u>	Pat. 2: Cholesterin 277 mg/100 ml, GT 46 U/l, Kreatinin 1,3 mg/100 ml Pat. 3: Kreatinin 1,48 mg/100 ml bei Kreatinin-Clearance = normal Pat. 4: Cholesterin 301 mg/100 ml; Triglyceride 209 mg/100 ml

In der kardiologischen Basisuntersuchung waren folgende Parameter auffällig:

Ein Patient (Pat. 2) zeigte im Ruhe - EKG Hinweise auf eine ischämische Myokardschädigung, weiterhin ließ sich bei ihm echokardiographisch eine geringe Dilatation des linken Vorhofs nachweisen (bei MKP), und nach Belastung hatte er supraventrikuläre Extrasystolen.

Ein weiterer Patient (Pat. 4) zeigte im EKG Hinweise für eine Myokardhypertrophie (positiver Sokolow - Index). Die ergometrische Belastung wurde bei allen Patienten bei Schmerzangabe abgebrochen, ohne daß ST - Senkungen bei Abbruch nachgewiesen waren.

Röntgenologisch lag die Herzgröße bei keinem Patienten über dem Normbereich.

Laborchemische Hinweise ließen sich für ein entzündliches Geschehen nicht finden.

In der koronaren Durchblutungsmessung fanden sich bei allen Patienten erhöhte Werte für den Gefäßwiderstand unter maximaler Dilatation (zwischen 0,31 und 0,65 mmHg/ml x min x 100 g). Dem entsprach eine Einschränkung der funktionellen Koronarreserve auf Werte zwischen 2,8 und 3,5.

Hämodynamisch zeigte sich eine geringe Erhöhung der enddiastolischen Druckwerte im linken Ventrikel (zwischen 15 und 18 mmHg), und bei drei Patienten eine Herabsetzung der maximalen isometrischen Kontraktionsgeschwindigkeit auf Werte zwischen 1 000 und 1 400 mmHg/sec.

Koronarangiographisch ließ sich eine KHK ausschließen. Es fanden sich jedoch Anomalien in der Anlage der Koronargefäße wie Hypoplasie, Muskelbrücke über ein Koronargefäß, fibromuskuläre Hyperplasie und Anlage einer einzigen Koronararterie.

Tab. 27: Koronare Durchblutungsmessung bei vier Patienten mit Koronaranomalien

$V_{cor\ AB}$	R_{cor}	$V_{cor\ MD}$	R_{cor}	KR	Koronarbefunde
72,8	1,11	194,3	0,31	3,50	Separater Abgang beider Hauptäste der LAD; Hypoplasie der RCA; mäßige Wandunregelmäßigkeiten der LAD und CX
49,2	1,75	163,6	0,58	3,00	Muskelbrücke über 2 Diagonale der LAD
44,0	1,88	106,0	0,65	2,89	V. a. fibromuskuläre Hyperplasie
68,0	1,17	164,0	0,41	2,85	eine einzige, rechts abgehende Koronararterie m. rechtem und linkem Ast, dieser vorwiegend zum linken Ventrikel

LAD Left anterior descending;

RCA Right coronary artery;

CX Circumflexa

Tab. 28: Hämodynamik bei vier Patienten mit Koronar-
anomalien

Kontraktilität/ Pumpfunktion	P _{LVED} mmHg	Bemerkungen
regelrecht	15	
dp/dt max 1 000 mmHg/sec EF 79%	15	MKP, Vorderwandaneurysma, Ventrikelwandhypertrophie, teilweise asymmetrisch
dp/dt max 1 200 mmHg/sec Pumpfunktion regelrecht	17	
dp/dt max 1 400 mmHg/sec Pumpfunktion regelrecht	18	

11. Mikroangiopathie bei Paraprotei-
nämien

Tab. 29: Patientendaten

Name	Geschlecht	Alter bei HK	Diagnose
K. A.	m	58 J.	Plasmocytom, IgG- kappa-Leichtkettentyp
S. E.	w	63 J.	Plasmocytom, IgG- kappa-Leichtkettentyp
L. H.	w	52 J.	Monoklonale IgG- kappa-Gammopathie
K. G.	m	39 J.	M. Waldenström
S. A.	w	48 J.	M. Waldenström

Fünf Patienten im Alter zwischen 39 und 63 Jahren wurden wegen pectanginöser Beschwerden kardiologisch un-

tersucht. Die Beschwerdeangaben für Angina pectoris waren typisch.

Im Ruhe - EKG fand sich nur bei einem Patienten (K. A.) ein unauffälliger Befund, während die anderen vier Patienten Zeichen für eine linksventrikuläre Hypertrophie aufwiesen.

Die ergometrische Belastung wurde bei drei Patienten bis zum Nachweis ischämischer Reaktionen im EKG fortgeführt und dann abgebrochen.

Röntgenologisch ergaben sich bei zwei Patienten Anhalte für eine Herzvergrößerung.

Koronarangiographisch ließen sich umschriebene Stenosen nicht nachweisen.

Es fanden sich jedoch in der koronaren Durchblutungsmessung Einschränkungen der funktionellen Koronarreserve in verschiedenen Ausmaßen.

Tab. 30: EKG-, Röntgen- und Thoraxbefunde bei fünf Patienten mit Paraproteinämien

Patient	EKG	Ergometrie	Röntgen
K. A.	Normal- befund		Herzschatten linksventriku- lär betont
S. E.	LVH		linksseitig vergrößerter Herzschatten; Aufhellung am Stirnbein
L. H.	ST-↓ linksprä- kordial	grenzwertig pathologisch	geringe Demineralisation in Becken und Fuß; Herz-Lungen- Befund unauffällig
K. G.	LVH, LSB Q in V ₄₋₆	descendier. ST-↓ ohne AP	Herz-Lungen-Befund unauff.; Osteolyse am ges. Skelett
S. A.	LSB, LVH	ST-↓ und fraglich AP	

Tab. 31: Koronarreserve bei fünf Patienten mit Paraproteinämien

Patient	K. A.	S. E.	L. H.	K. G.	S.A
KR	1,04	1,07	3,6	2,9	2,26

Unter der Vorstellung, daß bei Paraproteinämie erhöhte Viskosität des Blutes eine Verringerung der koronaren Durchblutung bedingt, wurden bei den Patienten Viskositätsmessungen durchgeführt. Es wurde versucht, die hierbei gefundenen erhöhten Werte durch Plasmapherese zu senken und dadurch eine Anhebung der Koronarreserve herbeizuführen

Die folgenden Tabellen zeigen beispielhaft den Verlauf:

Tab. 32: Verbesserung der Blutviskosität bei Patient K. A. durch Plasmapherese

	vor Plasmapherese	nach	Normalwerte
Plasmaviskosität (cP)	1,36	1,33	1,29 $\pm$ 0,06
Blutviskosität (cP 16s ⁻¹)	8,38	6,52	6,40 $\pm$ 0,68

Tab. 33: Verbesserung der Durchblutungswerte bei Patient K. A. nach Plasmapherese

	AB	vor MD	AB	nach MD
V _{cor}	52	56	58	71
R _{cor}	2,12	2,04	1,88	1,58
avDO ₂	16,7	15,9	15,04	9,46
KR		1,04		1,20

Es ist erkennbar, daß die Blutviskosität nach der Plasmapherese auf einen niedrigeren Wert abgenommen hat.

Gleichzeitig wurde der Gefäßwiderstand unter maximaler Dilatation auf einen deutlich niedrigeren, wenn auch nicht normalen Wert abgesenkt, womit die koronare Durchblutungsrate zunimmt. Den deutlichsten Unterschied läßt allerdings die Abnahme der Sauerstoffausschöpfung von 15,9 auf 9,46 Vol% unter maximaler Dilatation erkennen, so daß die reelle Erhöhung der Koronarreserve über den rein rechnerischen Wert von 1,2 nach Plasmapherese hinausgeht.

Tab. 34: Viskosität, Laborwerte und Herzkatheterbefunde bei Pat. S. A. vor und nach Plasmapherese über den Ablauf von 5 Jahren

Datum	Viskosität (S)			Labor	Herzkatheter
	10°	25°	37°		
				γ -Globulin Gesamteiweiß	
1976				28% 8,9 IgM-Para- proteinämie vom kap- pa-Leichtkettentyp	

Tab. 34 Fortsetzung

Datum	Viskosität (S) 10° 25° 37°	Labor γ-Globulin Gesamteiweiß	Herzkatheter
1977		IgG 8,1; IgA 0,65; IgM 18,4	
4/79	3,0219, 1,549 2,037	30,5% 7,7	695/79: minimale region. Hypokinesie im Vorderwandspitzenbereich; frequenzbedingte hohe Ruhedurchblutung (FF 140) erniedrigter R_{vor} in Ruhe; unter Dipyr. Anstieg V_{cor} um das 2,8-fache; KR 3,31: deutet hin auf Viskositätserhöhung; $avDO_2$ unverändert
12/79	Plasmapherese, 3 l Plasma		

Tab. 34 Fortsetzung

Datum	Viskosität (S)			Labor	Herzkatheter
	10°	25°	37°		
				γ-Globulin	
				Gesamteiweiß	
	2,146	1,515	1,122		
	2,042	1,944	1,456		
2/80				13,4% 7,0	
7/80	2,729	1,832	1,407		
9/80	2,360	1,610	1,220		
1/81				Hb 12,6	48/81: Passager subtotal Spasmen nach Kontrastmittelinjektion; Spasmolyse durch Adalat; Nitro unwirksam; KR 2,26
1-4/81 3x Plasmapherese, insgesamt 7 l Plasma					

Tab. 34 Fortsetzung

Datum	Viskosität (S) 10° 25° 37°	Labor γ -Globulin Gesamteiweiß	Herzkatheter
4/81	2,074 1,092 1,417	18,2% BKS 76/104 Hb 11,6 Diff. BB: mehrere Lymphoid- zellen	262/81: V_{cor} in Ruhe unverändert; nach Diyr. $avDO_2$ deutl. niedriger; V_{cor} - Anstieg auf 205 ml/min x 100 g; KR 3,31

Röntgen und EKG unverändert; insgesamt Besserung der kardialen Symptomatik

Tab. 35: Werte der koronaren Durchblutungsmessung bei
Pat. S. A. vor und nach Plasmapherese
(MD maximale Dilatation)

V_{cor} (Ruhe)	V_{cor} (MD)	$avDO_2$ (Ruhe)	$avDO_2$ (MD)	
76	167	10,4	3,70	vor
				Plasmapherese
74	205	9,7	2,96	nach

KR	Hb	Herzkatheter	
2,26	12,6	48/81	vor Plasmapherese
3,31	11,6	262/81	nach Plasmapherese

Es zeigt sich, daß die funktionelle Koronarreserve nach Plasmapherese auf einen deutlich höheren Wert zugenommen hat, während die Sauerstoffausschöpfung hier etwa im Bereich der Norm lag, so daß der rechnerische Wert für die Koronarreserve dem reellen entsprechen wird.

Tab. 36: Laborwerte und Biopsiebefunde bei fünf Patienten mit Paraproteinämien

Patient	Labor	Biopsien
K. A.	BKS 40/82; CRP deutlich positiv IgG-kappa-Paraproteinämie	Sternum: extreme Vermehrung der Plasmazellen A. temporalis: o.B.
S. E.	BKS 25/58; Hb 11,9; Diff. BB. Lymphos 70%; Kreatinin 1,3; Immunelektrophorese des Urins: kappa-Bence-Jones-Proteinurie und γ -G-kappa-Paraproteinurie	Beckenkamm: Infiltration des Knochenmarks mit Plasmazellen Rectumschleimhaut: adventitielle Amyloidose der submukösen Gefäße
L. H.	BKS 12/23, Leukos 2 700 C3-Kompl. 5,6%; monoklonale IgG-kappa-Paraproteinämie	Beckenkamm: deutlich Vaskulitis mit lymphozytären Infiltraten perivaskulär Haut: zytoplastische Vaskulitis
K. G.	BKS 85/105, ANA pos. Thyreoida - AK pos. IgM-kappa-Proteinurie, Hb 11,9	Myelotomie (Beckenkamm): herdförmige und diffuse Infiltration des Knochenmarks mit kleinen Lymphozyten und plasmazytoiden Zellen

Tab. 36 Fortsetzung

Patient Labor

Biopsien

K. G.

Sternum: tumorartige Vermehrung
lymphoider Zellen, Vermehrung der
Gewebsbasophilen

S. A. BKS 76/104, Hb 11,6
Diff. BB.: mehrere
Lymphoidzellen, IgM-
kappa-Paraproteinämie

Beckenkamm: lymphoidzellige dif-
fuse Proliferation

Wie aus Tabelle 36 erkennbar wird, ergaben sich aus den laborchemischen und bioptischen Befunden zusätzlich Hinweise auf das Vorliegen entzündlicher Parameter.

Bei allen Patienten war eine erhöhte BKS zu finden; weiter ließen sich im Einzelfall erniedrigtes Komplement, positives CRP und das Vorliegen von Antikörpern nachweisen.

Die Biopsien zeigten Vermehrung der Plasmazellen, wie bei Paraproteinämien zu erwarten, und lymphozytäre Infiltrate wie bei Vaskulitiden.

IV DISKUSSION

1. Frage nach der Existenz einer koronaren "small vessel disease"

Bekannter als die Existenz einer koronaren "small vessel disease" sind Durchblutungsstörungen im Bereich der Mikrogefäße bei nicht - kardialen Erkrankungen; so beispielsweise bei Kollagenosen, wo Zirkulationsstörungen der Endstromgefäße sichtbar zu Veränderungen wie "Raynaud - Syndrom" und "Rattenbißphänomen" (siehe Seite 24 "Mikroangiopathie bei Sklerodermie") führen. Bei entzündlichen Erkrankungen, Vaskulitiden, ist der Begriff "small vessel vasculitis" zumindest in der amerikanischen Literatur gebräuchlich (24). Gerade die entzündlichen Mikrogefäßerkrankungen führen zu einer Reihe von verschiedenen Krankheitsbildern (11, 15, 19, 23, 24, 53, 54), jedoch mit der Gemeinsamkeit der "Nekrotisierenden Vaskulitis" (27). Eine Beteiligung k o r o n a r e r Mikrogefäße an interenen Erkrankungen wird sehr viel seltener berichtet. In Arbeiten von JAMES 1967 (20) und OPPERK et al. 1978 (26) beispielsweise werden zunächst rein morphologische Ursachen von Gefäßläsionen diskutiert. Das "Syndrom X" wird genannt (26).

Eine Einschränkung der kardialen Leistungsfähigkeit bei

Lupus erythematoses aufgrund mikrokoronarer Mitbeteiligung an der Grunderkrankung wird von BUCKLEY et al. 1975 (8) diskutiert.

Bei den nun in dieser Studie untersuchten Patienten handelt es sich um eine Auswahl aus einer großen Zahl von Patienten, die zwischen 1976 und 1982 wegen des Verdachtes auf eine Koronare Herzkrankheit in der I. Medizinischen Klinik des Klinikums Großhadern angiographiert wurden; - jährlich mehr als 500 Angiographien - . Diese ausgewählten Patienten gaben eine typische Angina pectoris an. Belastungs - EKG - Befunde sprachen für das Vorliegen einer Koronarinsuffizienz. Trotzdem konnte ein entsprechender angiographischer Befund mit hämodynamisch wirksamen Stenosen nicht nachgewiesen werden. Dabei auch aufgetretene Diagnosen wie "Ausschluß einer koronaren Herzkrankheit" oder "Funktionelle Herzbeschwerden" (Tab. 16) führen zum Grundgedanken der Untersuchungen, daß Beschwerden bzw. Leistungseinschränkungen bei fehlendem angiographischem Korrelat nicht "funktionell" sein müssen, und daß ein "normales Koronarangiogramm" eine mikrokoronare Insuffizienz nicht ausschließt. Dies zeigten anschließende Durchblutungsmessungen (Tab. 19).

Ausgehend von der Frage, warum Erkrankungen kleiner Gefäße mit Mikrozirkulationsstörungen bei Kollagenosen oder Vaskulitiden die kleinen Gefäße des Herzens aussparen sollen, gelang es zunehmend auch bei anderen Erkrankungen, mikrokoronare Durchblutungsstörungen

nachzuweisen.

Die auf Seite 7 genannten "Fragestellungen" lassen sich nach der hier vorliegenden Studie folgendermaßen beantworten:

- a) Richtungsweisend für den Verdacht einer "small vessel disease" ist, vereinfachend zusammengefaßt, die Konstellation von Angina pectoris, Koronarinsuffizienz (ST - Strecken - Senkungen bei Belastung) und normalem Angiogramm. Bestärkend in diesem Verdacht wirkt das Vorbestehen einer internistischen Grunderkrankung. Letztere muß geeignet sein, die Reagibilität des Gefäßsystems zu verändern - vaskulärer Faktor (47) -, die Fließeigenschaften des Blutes zu ändern - rheologischer Faktor (51) -, oder die Transportfähigkeit des Sauerstoffträgers zu verringern - metabolischer Faktor (40). Das Vorbestehen einer internistischen Grunderkrankung ist jedoch nicht zwingend, wie Abschnitt III.3. (S. 59) zeigt.

Der Einfluß des Myokardfaktors (Zunahme der Wandspannung) ist definitionsgemäß ausgeschlossen (7).

- b) Die verschiedenen Methoden zur Durchblutungsmessung wurden mit ihren Vor- und Nachteilen bereits im Abschnitt Methodik (S. 14) dargestellt. Die Argon - Fremdgasmethode bietet für exakte Messungen

die besten Voraussetzungen. Als vergleichbares Maß dient die Koronarreserve, die sich aus dem Verhältnis der Gefäßwiderstände unter maximaler Dilatation zu Ausgangsbedingungen errechnet. Bei Schlittenhunden wurden erste Werte um 5 und 6 ermittelt (50).

Beim Menschen dürften Werte um 4 oder 3,5 noch als normal anzusehen sein (41).

Dabei sind auch die Absolutwerte der Gefäßwiderstände und Durchblutungsraten wichtig, da sich bei rechnerisch fast gleicher Koronarreserve eine faktische Erhöhung ergeben kann. Dies tritt ein, wenn eine zunächst erhöhte Ruhedurchblutung mit Abschöpfung des O_2 - Angebotes und bereits erniedrigtem Gefäßwiderstand (Autoregulation des Koronargefäßsystems, Lit. 2,5) durch therapeutische Maßnahmen verringert wird (Tab. 33).

Der Nachweis mikrokoronarer Durchblutungsstörungen geschieht über Messungen unter Ausgangsbedingungen und pharmakologisch induzierter maximaler Gefäßdilatation. Der Vergleichswert ist die Koronarreserve (6, 7, 9, 28). Die Gefäßdilatation wird mit Persantin^R erreicht (Dosierung 0,5 mg/kg KG). Nitroglycerin als Gefäßdilator erwies sich als nicht ausreichend (3).

- c) Die Folgen koronarer Mikrozirkulationsstörungen sind naturgemäß ähnlich denen bei Stenosen der großen

Koronargefäße. Transmurale Infarkte scheinen jedoch selten (48), eigene Befunde bestätigen dies (Tab. 5, 12, 17, 25, 29). Häufig finden sich Rhythmusstörungen und Schenkelblöcke. Das seltenere Auftreten von Infarkten mag dadurch bedingt sein, daß bei der Entwicklung einer "small vessel disease" mehr Zeit zur Bildung von Kollateralen besteht als beim Verschuß großer Koronargefäße.

2. Frage nach Häufigkeit und Ursache des Auftretens von "small vessel disease"

- a) Im angiographischen Krankengut der wegen Angina pectoris und Koronarinsuffizienz untersuchten Patienten kam es bei ca. 30% zur Darstellung eines normalen Angiogramms. Bei Einschränkung der Patienten auf typische Angina pectoris verblieben davon etwa 10%. Es muß also eine Beteiligung der "small vessel disease" mit etwa 10% angenommen werden.

Das Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit schließt allerdings eine "small vessel disease" nicht aus. Messungen haben ergeben, daß die koronare Durchblutung bei Stenosen der großen Koronargefäße in Ruhe und im anfallsfreien Intervall um ca. 10 - 15% abnimmt (36). Andererseits besteht zwischen koronarangiographischem Schweregrad und dem Ausmaß

der Einschränkung der Koronarreserve keine lineare Beziehung (34, 44). Die Tatsache, daß auch nach Durchführung einer Bypass - Operation unveränderte Koronarreservewerte gemessen werden, spricht ebenfalls für das Nebeneinander von Koronarer Herzkrankheit und "small vessel disease" (40). Hierzu paßt die Erfahrung, daß erst hochgradige Stenosen einen Einfluß auf die Koronardurchblutung zeigen (14, 30).

- b) Als häufigste Ursache einer "small vessel disease" wird laut STRAUER die Hypertonie angesehen (36, 41, 47, 48). Nach den hier vorliegenden Untersuchungen folgen die entzündlichen Gefäßerkrankungen und die Kollagenosen an zweiter und dritter Stelle.

Bei Paraproteinämien kann eine Einschränkung der Koronarreserve geradezu vorausgesetzt werden.

Veränderungen bei metabolisch bedingten Einschränkungen der Koronarreserve blieben in dieser Arbeit weitgehend unberücksichtigt.

Am seltensten finden sich erniedrigte Koronarreserven bei koronaren Anomalien (S. 79). Ihr Vorhandensein überhaupt wird allgemein kontrovers diskutiert (20, 25, 52).

3. Frage nach Therapie und Prognose der "small vessel disease"

- a) Aus dem bisher gesagten geht klar hervor, daß es eine Therapie der "small vessel disease" nicht geben kann.

Da die Herabsetzung der Koronarreserve bei den verschiedenen internistischen Grunderkrankungen auf unterschiedlichen Mechanismen beruht, besteht die Therapie der Wahl in einer Therapie der Grunderkrankung. Darüber hinaus gibt es unterstützend, im Falle der Paraproteinämien kausale Möglichkeiten, was die "small vessel disease" betrifft. Durch Plasmapherese wird eine Herabsetzung der Blutviskosität und damit eine Verbesserung der Durchblutung erreicht (SS 90 - 93). Gleichzeitig gaben die Patienten eine deutliche subjektive Befundbesserung an.

Die Therapie der vaskulären Formen der Mikroangiopathie durch Beeinflussung entzündlicher Vorgänge und der Bildung von Immunkomplexen stellt sich wesentlich schwieriger und langwieriger dar. Entsprechende Nachuntersuchungen mit nochmaliger Bestimmung der Koronarreserve fehlen bislang.

Weitere medikamentöse Möglichkeiten bestehen im Einsatz von β -blockierenden Substanzen (40), womit

eine Erniedrigung des Ruhe - O_2 - Bedarfes und damit der Ruhedurchblutung erreicht wird, was zu einer Erhöhung der funktionellen Koronarreserve führt.

Über den denkbaren Einsatz von ACE - Hemmern (Angio^{ten}sin converting enzyme) bestehen bisher keine Erfahrungen.

- b) Die Prognose einer internistischen Grunderkrankung wird durch das gleichzeitige Bestehen einer "small vessel disease" deutlich belastet. Wie die Untersuchungen zeigen, treten mit zunehmendem Bestehen der Grunderkrankung im Stadium der Remission die entsprechenden Beschwerden in den Hintergrund. Gleichzeitig manifestieren sich mehr kardiale Beschwerden und werden schließlich krankheitsbestimmend (z. B. siehe Tab. 2). Die Folgen bestehen in einer Abnahme der körperlichen Belastbarkeit, Auftreten von Überleitungs- und Rhythmusstörungen und einer Einschränkung der myokardialen Leistungsbreite (Herabsetzung der isovolumetrischen Kontraktilität und Einschränkung der Pumpfunktion). Infarkte sind seltener.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Unter der Vielzahl der Patienten, die in der I. Medizinischen Klinik im Klinikum Großhadern einer kardialen Untersuchung wegen Angina pectoris und Koronarinsuffizienz unterzogen wurden, befand sich eine Reihe von Kranken mit normalem Angiogramm. Mit der Argon - Fremdgasmethode ließ sich jedoch eine eingeschränkte Koronarreserve feststellen. Der Prozentsatz dieser Patienten mit typischer Angina pectoris machte ca. 10% des Gesamtkrankengutes aus.

Vorbestehend war eine internistische Grunderkrankung vaskulärer, rheologischer oder metabolischer Natur festgestellt worden. Diese muß in ursächlichem Zusammenhang mit der Einschränkung der koronaren Mikrozirkulation betrachtet werden.

Bei den vaskulären Ursachen handelt es sich um eine Einschränkung der autoregulativen Dilatationsfähigkeit des koronaren Gefäßsystems (Kollagenosen, Vaskulitiden).

Die rheologischen Ursachen lagen im wesentlichen in einer Erhöhung der Blutviskosität (beispielsweise Paraproteinämien).

Die Therapie der Wahl wird in einer Therapie der Grunderkrankung und symptomatischen Maßnahmen bei Angina pectoris gesehen.

Die koronare Durchblutungsmessung erlaubt eine Weiterführung der Diagnostik bei Patienten, bei denen bislang nach dem angiographischen Ausschluß von Koronarstenosen mit hämodynamischer Wirksamkeit eine Grenze erreicht war.

Unter "small vessel disease" ist eine funktionelle Insuffizienz der koronaren Mikrogefäße auf dem Boden verschiedener internistischer Grunderkrankungen zu verstehen.

VI. LITERATUR

- 1 BALTAXE, H.A., G. Formanek, M. Cohen, K. Amplatz
Clinical limitations to use Xenon for measurement
of myocardial blood flow.
Invest. Radiol. 4:318 (1969)
- 2 BERNE, R.M.
Regulation of coronary blood flow
Physiol. Rev. 44:1 (1964)
- 3 BERNSTEIN, L., G.C. Friesinger, P.R. Lichtlen,
R.S. Ross
The effect of nitroglycerin on the systemic and
coronary circulation in man and dogs.
Circulation 33:107 (1966)
- 4 BING, R.J., M.M. Hammond, J.C. Handelsman, S.R.
Powers, F.C. Spencer, J.E. Eckenhoff, W.F. Goodale,
S.S. Kety, J.J. Hafkenschiel
The measurement of coronary blood flow, oxygen-
consumption and efficiency of the left ventricle
in man.
Amer. Heart J. 38:1 (1949)
- 5 BRAUNWALD, E., E.H. Sonnenblick, J. Ross jr., G.
Glick, S.E. Epstein
Analysis of the cardiac response to exercise
Circulat. Res. 20, 1:44 (1967)

- 6 BRETSCHNEIDER, H.J., L. Cott, G. Hilgert, R. Probst, G. Rau
Gaschromatische Trennung und Analyse von Argon als Basis einer neuen Fremdgasmethode zur Durchblutungsmessung von Organen.
Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 32:267 (1966)
- 7 BRETSCHNEIDER, H.J.
Aktuelle Probleme der Koronardurchblutung und des Myocardstoffwechsels.
Regensburg, ärztl. Fortbildung 1:11 (1967)
- 8 BUCKLEY, B.H., W.C. Roberts
The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy.
Am J. Med. 58:243 - 252 (1975)
- 9 CANNON, P.J., R.B. Dell, E.M. Dwyer jr.
Measurement of myocardial perfusion in man with xenon and a scintillation camera.
J. Clin. Invest. 51:964 (1972)
- 10 CONTI, R.
Coronary arteriography.
Circulation 55:227 (1977)
- 11 CHRISTIAN, C.L., J.S. Sargent
Vasculitis syndromes: Clinical and experimental models.
Am J. Med. 61:385 (1976)

- 12 DAWBER, T.R., W.B. Kamei
An epidemiologic study of heart disease: The Framingham study
Nutr. Rev. 16:1 (1958)
- 13 DUBOIS, E.L. (ed.)
Lupus erythematosus. A review of the current status of discoid and systemic lupus erythematosus and their variants.
New York: Mc Graw-Hill Book Comp. Inc. (1966)
- 14 ELLIOT E.C., E.L. Jones, C.M. Bloor, A.S. Leon, D.E. Gregg
Day-to-day changes in coronary hemodynamics secondary to constriction of circumflex branch of left coronary artery in conscious dogs.
Circulat. Res. 22:237 (1968)
- 15 FAUCI, A. S., B.F. Haynes, P. Katz
The spectrum of vasculitis. Clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations (Part I).
Am. Int. Med. 89:660 (1978)
- 16 FRONEK, A., W. Ganz
Measurement of flow in single blood vessels including cardiac output by local thermodilution.
Circulat. Res. 8:175 (1960)

- 17 GANZ, W., K. Tamura, H.S. Marcus, R. Donoso,
S. Yoshida, H.J.C. Swan
Measurement of coronary sinus blood flow by
continous thermodilution in man.
Circulation 44:181 (1971)
- 18 JAMES, T.N.
Small arteries of the heart
Circulation 56:2 (1977)
- 19 JAMES, T.N., R.E. Birk
Pathology of the cardiac conduction system in
polyarteriitis nodosa.
Arch. Intern. Med. 117:561 (1966)
- 20 JAMES, T.N.
Pathology of small coronary arteries.
Am. J. Cardiol. 20:679 (1967)
- 21 KETY, S.S., C.F. Schmidt
The determination of cerebral blood flow in man
by use of nitrous oxide in low concentrations.
Amer. J. Physiol 143:53 (1945)
- 22 KOCHSIEK, K., M. Tauchert, L. Cott, J. Neubaur
Die Koronarreserve bei Patienten mit Aorten-
vitien.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 76:216 (1970)

- 23 LUPI-HERRERA, E. and others
Takayasu's arteriitis: Clinical study of 107 cases.
Am Heart J. 93:94 (1977)
- 24 MANNIK, M., B.C. Gilliland
Vasculitis.
Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc
Graw Hill Comp., New York, 10th ed. 382-387
(1983)
- 25 NOBLE, J., G. Bourassa, R. Petitclerc, Dyrda
Myocardial bridgeing and milking effect of the
left anterior descending coronary artery: Normal
variant or obstruction?
Am J. Cardiol. 37:7 (1976)
- 26 OPPERK D., H. Zebe, E. Weihe, W. Maurer, H.C.
Mehmel, W. Kübler
Syndrome X: Results of coronary reserve and
myocardial biopsy
Trans. Eur. Soc. Cardiol. 1:189 (1978)
- 27 PARILLO, J.E., A.S. Fauci
Necrotizing vasculitis, coronary angitis and the
cardiologist.
Am Heart J. 99:5 (1980)

- 28 RAU G.
 Messung der Koronardurchblutung mit der Argon -
 Fremdgasmethode.
 Arch. Kreisl. Forsch. 58:322 (1969)
- 29 ROSS, R.S., K. Meda, P.R. Lichtlen, J.R. Rees
 Measurement of myocardial blood flow in animals
 and man by selective injection of radioactive
 inert gas into coronary arteries
 Circulat. Res. 15:28 (1964)
- 30 RUDOLPH, W., E. Fleck
 Koronare Herzerkrankung.
 Pharma. Schwartz. Sonderdruck (1976)
- 31 RUTISHAUSER, W., H.P. Krayenbühl
 Koronarkreislauf
 in: Siegenthaler, W. (ed): Klinische Patho-
 physiologie
 Thieme (1979)
- 32 SCHENK, H., B.E. Strauer, H.W. Heiss, K. Kochsiek
 Koronarreserve und myokardialer Sauerstoff-
 verbrauch bei Patienten mit stenosierender
 Koronarsklerose.
 Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 79:1138 (1973)

- 33 SCHMID-SCHÖNBEIN, H., L. Heinrich
A simple device allowing blood viscometry at low
rates of shear with the wells - Brockfield
viscometer.
Res. exp. Med. 161:49 (1973)
- 34 SOKOLOW, M., M.B. Mc Ilroy
Clinical cardiology
Lange Med. Publ. (1979)
- 35 SONES, F.M., E.K. Shivey
Cine coronary arteriography
Med. conc. cardiovasc. Dis. 31:735 (1962)
- 36 STRAUER, B.E.
Koronare Mikrozirkulationsstörungen
Klin. Wochenschrift 59:1125 - 1137 (1981)
- 37 STRAUER, B.E., A. Fateh - Moghadam, A. Kment, W.
Samtleben, E. Vogler
Use of plasmapheresis and immune suppressive
therapy in coronary microangiopathies.
Bibliotheca Haematologica 47 (1981)
- 38 STRAUER, B.E.
Koronare Herzkrankheit
in: Riecker, G. (ed): Klinische Kardiologie
Berlin Heidelberg New York Springer (1975)

- 39 STRAUER, B.E.
Pathogenese und Klinik koronarer Mikro-
zirkulationsstörungen.
Münchner Med. Wochenschrift 3:84 - 88 (1981)
- 40 STRAUER, B.E.
Die quantitative Bestimmung der Koronarreserve
zur Diagnostik koronarer Durchblutungsstörungen.
Internist 18: 579 587
- 41 STRAUER, B.E.
Das Hochdruckherz
Springer Berlin Heidelberg New York (1979)
- 42 STRAUER, B.E., J. Brune, H. Schenk, D. Knoll,
E. Pernigs
Lupus cardiomyopathy: Cardiac mechanics,
hemodynamics and coronary blood flow in
incomplicated systemic lupus erythematosus
Am. Heart J. 92:715 (1976)
- 43 STRAUER, B.E., U. Büll, B. Höflung, R. Koczorek, G.
Rindfleisch, A. Scherpe
Ventrikelfunktion und koronare Haemodynamik bei
progressiver Sklerodermie.
Z. Kardiol. (Suppl.) 3:83 (1976)

- 44 STRAUER, B.E.
Dynamik, Koronardurchblutung und Sauerstoff-
verbrauch des normalen und kranken Herzens.
Basel, München, Paris, London, New York, Sidney
S. Karger (1975)
- 45 STRAUER, B.E.
Myocardial oxygen consumption in chronic heart
disease: Role of wallstress, hypertrophy and
coronary reserve.
Am. J. Cardiol. 44:730-740 (1979)
- 46 STRAUER, B.E., M. Tauchert, H.W. Heiss, K.
Kochsiek, H.J. Bretschneider
Relation between coronary blood flow, oxygen
consumption and cardiac work in patients with and
without angina pectoris.
in: Maseri, A. (ed): Myocardial blood flow in
man. Methods and significance in coronary
disease.
Minerva Medica Torino 465 - 479 (1972)
- 47 STRAUER, B.E.
Ventrikelfunktion und koronare Hämodynamik beim
essentiellen Hochdruck.
Referat 43. Tagung dtsch. Ges. Kreisl. Forschg.
(1977)

- 48 STRAUER, B.E. (ed)
The heart in hypertension
Springer Berlin Heidelberg New York (1981)
- 49 TAUCHERT, M., K. Kochsiek, H.W. Heiss, B.E. Strauer, B. Kettler, H.D. Reploh, G. Rau, H.J. Bretschneider
Measurement of coronary blood flow in man by the argon method.
in: Maseri, A. (ed): Myocardial blood flow in man.
Minerva Medica, Torino (1972)
- 50 VAN CITTERS, R.L., D.L. Franklin
Cardiovascular performance of Alaska sled dogs during exercise.
Circulat Res. 24:33 (1969)
- 51 VOGLER, E., B. Emmerich
Red cell aggregation and deformability in plasma cell dyscrasias
Bibl. Anat. 16:513 - 616 (1977)
- 52 VOSS, H., P. Hanrath, W. Kupper, U. Wende, D. Mathey, R. Montz
Myokardbrücken im Ramus interventricularis anterior und ihre Bedeutung für die Koronardurchblutung.
Symposium Bad Nauheim (1979)

53 ZEEK, P.M.

Periarteriitis nodosa: A critical review
Am. J. Clin. Path. 22:777 (1952)

54 ZEEK, P.M.

Periarteriitis nodosa and other forms of
necrotizing angiitis.
N. Engl. J. Med. 148:764 (1953)

Meinem Doktorvater, Herrn Professor B. E. Strauer, möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine geduldige Betreuung danken.

Weiterer Dank für die freundliche Überlassung von histologischen und laborchemischen Untersuchungsergebnissen gilt Herrn Prof. Burkhardt, Herrn Prof. Eder, Herrn Prof. Fateh-Moghadam, Herrn Prof. Knedel und Herrn Prof. Thoenes, ohne deren Mithilfe diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

- 30.9.51 geboren in Bad Brückenau/Rhön als zweiter Sohn des Domänen-Inspektors Oskar Seyer und seiner Frau Elfride, geb. Fuchs.
- 1952 Umzug der Familie nach Bielefeld/Westfalen.
- 1958-1962 Besuch der Volksschule
- 1962-1970 Besuch des Ratsgymnasiums in Bielefeld (Sprachen: Latein, Englisch, Französisch) Besondere Interessen: Musik (Klavier, Chor), Theatergruppe; Deutsche Wanderjugend
- 1970 Abitur
- 1970-1974 Bundeswehr, stationiert in Bayreuth, Hannover und Göttingen als Offizier in der Infanterie- und Rekrutenausbildung
- 1975-1976 Studium der Physik an der Universität Göttingen
- 1976-1982 Studium der Humanmedizin an der Ludwig - Maximilians - Universität in München
- 11.11.1982 Approbation
- 1.01.1983 Assistent am Deutschen Herzzentrum München bei Prof. Rudolph
- 1.07.1983 Wechsel in die Neurochirurgische Universitätsklinik, München Großhadern, zu Prof. Marguth
- 1.05.1984 Wechsel an die Neurochirurgische Universitätsklinik in Erlangen zu Prof. Fahlbusch
- 8.1984 Eheschließung mit der Ärztin Petra Christiane Fischer aus München

Erlangen, im Oktober 1984

